



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 00554**

(22) Data de depozit: **15/06/2011**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28/02/2018** BOPI nr. **2/2018**

(41) Data publicării cererii:  
**28/12/2012** BOPI nr. **12/2012**

(73) Titular:  
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE  
CERCETARE-DEZVOLTARE CHIMICO-  
FARMACEUTICĂ - ICCF, CALEA VITAN  
NR.112, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:  
• **PINTILIE LUCIA, STR.VORONEȚ NR.14,  
BL.D 8, SC.3, ET.1, AP.36, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO;**

• **NIȚĂ SULTANA, STR.BĂRBAT VOIEVOD  
NR.21, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**EP 0287951 B1; WO 2009131973 A1;  
RANDALL A., SCHEUERMAN ȘI DAVID  
TUMELTY, "THE REDUCTION OF  
AROMATIC NITRO GROUPS ON SOLID  
SUPPORTS USING SODIUM  
HYDROSULFITE (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)",  
TETRAHEDRON LETTERS, VOL. 41,  
PP. 6531-6535, 2000**

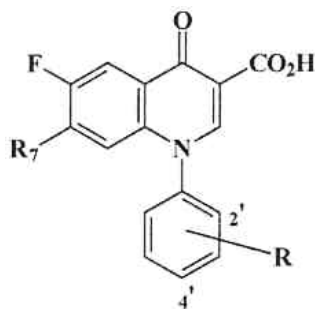
(54) **NOI DERIVAȚI 1-ARIL- CHINOLONICI CU ACTIVITATE  
ANTIMICROBIANĂ, ȘI PROCEDEU DE PREPARARE  
A ACESTORA**



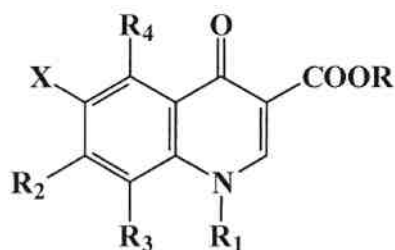
# RO 128027 B1

1 Invenția se referă la derivați chinolonici cu activitate antimicrobiană, și la un procedeu  
de preparare a acestora.

3 Se cunosc derivații 1-aril-7-piperazinil-substituiți ai acizilor chinolin-3-carboxilici definiți  
prin structura generală:

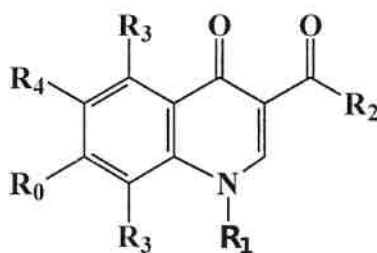


11 în care substituenții au semnificații bine definite, și prezintă activitate antibacteriană atât  
13 împotriva bacteriilor gram-pozitive, cât și a celor gram-negative [**J. Med. Chem.**, 1985, 28,  
1558-1564; **Collect. Czech. Commun**, 1989, 54, 2181-2189; **RO 114789**]. Brevetul  
15 **EP 0287951 B1** descrie derivați de acid chinolin carboxilic cu formula generală:



23 în care substituenții au semnificații bine definite, și prezintă activitate antimicrobiană, precum  
25 și un procedeu de preparare a acestora.

27 Brevetul **WO 2009131973 A1** descrie derivați de acid chinolin carboxilic cu formula  
generală:



35 în care substituenții au semnificații bine definite și prezintă activitate antimicrobiană, precum și  
o compoziție farmaceutică ce îi conține, și un procedeu de obținere a compoziției farmaceutice.

37 **Chu D. T. W, Prabhavathi B. F. J. Med. Chem.**, 1985, 28, 1558-1564, și **Petersen U.,**  
**Grohe K., Ger. Offen. DE 3248506 A1** prezintă un procedeu de obținere a compușilor 1-aril  
39 substituiți, în care R poate fi un hidrogen, fluor, brom, clor, hidroxi, metoxi, metil, printr-o metodă  
de sinteză regiospecifică ce decurge prin intermediul unei reacții de ciclizare intramoleculară,  
41 conform schemei A. Compusul cheie, benzoilacetatul de etil (III), poate fi obținut prin:

43 - reacția clorurii acidului benzoic (I) cu malonat de etil; acilomalonoesterul (II) format  
după decarboxilare parțială se transformă în intermediarul (III);

45 - condensarea acetofenonei (Ia) cu dietil carbonat, în prezența hidrurii de sodiu [**J. Med.**  
**Chem.**, 1985, 28, 1558-1564].

# RO 128027 B1

Intermediarul cheie (III) reacționează cu trietilortoformiat în prezența anhidridei acetice, pentru a obține 3-etoxi-2-benzoil-acrilatul de etil (IV). Compusul (IV) este tratat în continuare cu amina corespunzătoare, în diclorometan, la temperatura camerei, pentru a forma 3-anilino-2-benzoil-acrilatul de etil (IVa).

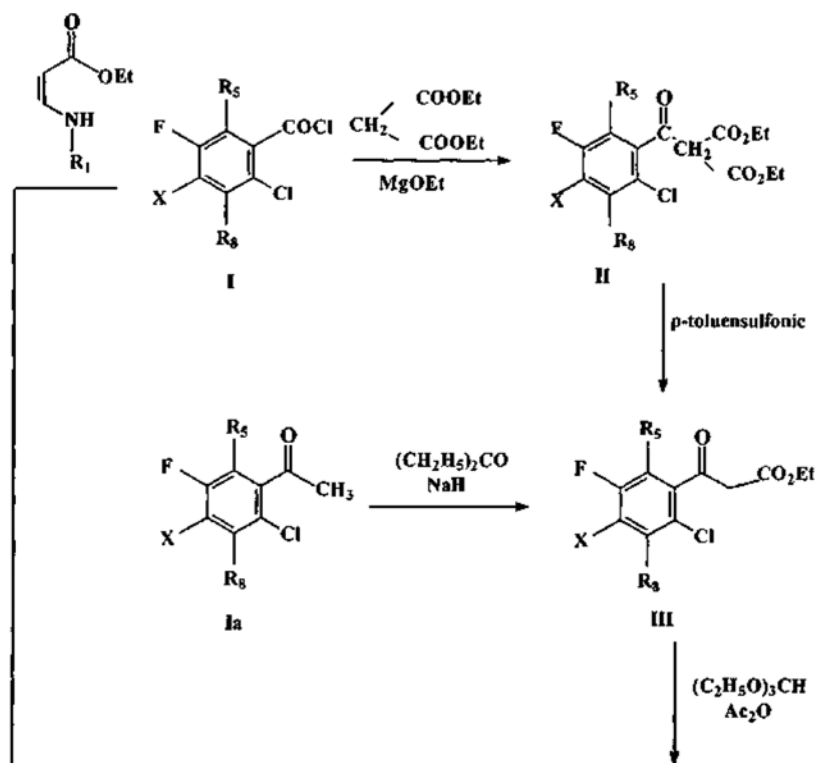
Compusul (IVa) se mai poate obține plecând de la clorura acidului benzoic (I), care, în urma reacției cu 3-(R<sub>1</sub>)-aminoacrilatul de etil, formează direct compusul (IVa) [**Advances in drug research, 1991, 21, 39-144**].

Urmează ciclizarea intramoleculară, cu substituție electrofilă, pentru a realiza închiderea ciclului chinolinic, formându-se astfel esterul etilic al acidului 1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic. Reacția de ciclizare intramoleculară, cu substituție electrofilă, are loc în prezența hidrurii de sodiu în dioxan sau tetrahidrofuran (temperatura: 80°C, timp de 3 h, sub atmosferă de azot). Esterul etilic format, fără a fi separat din masa de reacție, este supus în continuare reacției de hidroliză (randamentul reacției este de 84,9%), conducând la acidul chinolin-3-carboxilic (V).

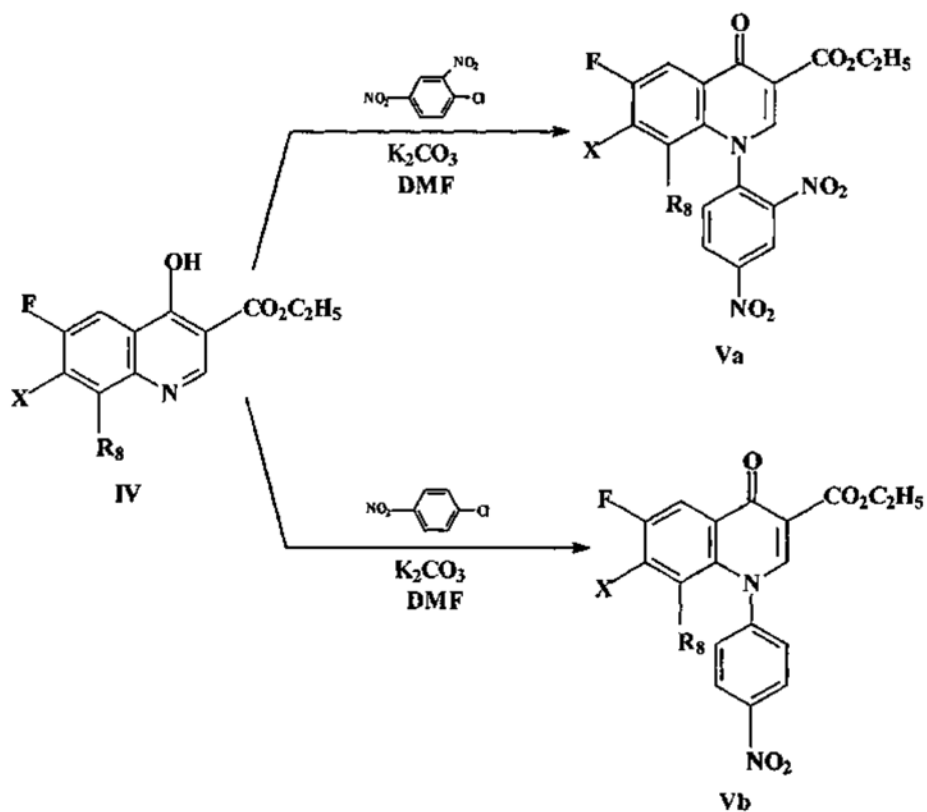
Reacția de substituție a halogenului din poziția 7 a nucleului chinolonice se efectuează cu amine ciclice (piperazina nesubstituită sau substituită, pirolidina nesubstituită sau substituită, morfolina nesubstituită sau substituită, piperidina nesubstituită sau substituită etc.), heterocicli biciclici etc., în mediu de piridină, acetonitril, dimetilformamidă, dimetilsulfoxid, la temperaturi cuprinse în intervalul 90...130°C. Radl S. (**Radi. S.; Zikan V.; Collect. Czech. Commun, 1989, 54, 181-2189**) raportează obținerea chinolonelor substituite în poziția 1 cu un rest aril prin N-arilare directă cu 2,4-dinitro-clorobenzen sau cu 4-nitro-fluorobenzen (Schema B), în prezența carbonatului de potasiu și în mediu de dimetilformamidă, a intermediarului (IV). Intermediarul (IV) este obținut prin metoda Gould-Jacobs (Koga H.; Itoh A.; Murayama S.; J. Med. Chem., 1980, 23, 1358-1363). Se obține astfel compusul (Va și Vb), în care R<sub>1</sub> = 2,4-dinitrofenil sau 4-nitrofenil (X = Cl, R<sub>8</sub> = H).

4-chinolona 1-substituită (V) este supusă reacției de hidroliză (în mediu bazic sau acid), pentru a genera compusul (VI) ce are gruparea 3-carboxilică liberă (grupare ce conferă activitate biologică compusului), apoi reacției de înlocuire a atomului de halogen din poziția 7. Reacția de substituție a halogenului se efectuează cu amine ciclice (piperazina nesubstituită sau substituită, azetidina nesubstituită sau substituită, morfolina nesubstituită sau substituită, piperidina nesubstituită sau substituită, azetidina nesubstituită sau substituită etc.), heterocicli biciclici etc., în mediu de piridină, acetonitril, dimetilformamidă, dimetilsulfoxid, la temperaturi cuprinse în intervalul 90...130°C.

## Schema A



## Schema B

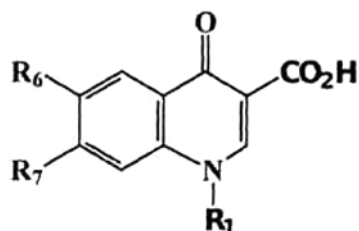


# RO 128027 B1

**Randall A., Scheuerman și David Tumelty Tetrahedron Letters, 200, 41, 6531-6535,** 1  
prezintă un procedeu de reducere a grupării nitro aromatice din diverse arene pe suporturi cu 3  
fază solidă, utilizând ditionit de sodiu, în prezență de carbonat de potasiu, la temperatura  
camerei, timp de 16 h.

Problema tehnică pe care își propune să o rezolve prezenta invenție constă în obținerea 5  
unor derivați de chinolonă cu activitate antimicrobiană îmbunătățită față de agenții patogeni  
responsabili de apariția bolilor infecțioase. 7

Soluția la problema tehnică enunțată constă într-un grup de derivați de chinolonă cu 9  
substituție specifică, având activitate antimicrobiană, cu formula generală I:



în care: R<sub>1</sub> este *p*-nitro-fenil, *p*-amino-fenil, R<sub>6</sub> este un atom de clor, fluor sau o grupă metil, R<sub>7</sub> 17  
este 4-metil-piperidinil sau homopiperazinil.

Un alt aspect al invenției se referă la un derivat de chinolonă, așa cum este menționat 19  
mai sus, care este acidul 1-(*p*-nitro-fenil)-6-fluoro-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-  
chinolin-3-carboxilic (11a-1). 21

Un alt aspect al invenției se referă la un derivat de chinolonă, așa cum este menționat 23  
mai sus, care este acidul 1-(*p*-nitro-fenil)-6-fluoro-7-homopiperazinil-1,4-dihidro-4-oxo-  
chinolin-3-carboxilic (11a-2).

Un alt aspect al invenției se referă la un derivat de chinolonă, așa cum este menționat 25  
mai sus, care este acidul 1-(*p*-nitro-fenil)-6-cloro-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-  
chinolin-3-carboxilic (11b). 27

Un alt aspect al invenției se referă la un derivat de chinolonă, așa cum este menționat 29  
mai sus, care este acidul 1-(*p*-nitro-fenil)-6-metil-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-  
chinolin-3-carboxilic (11c).

Un alt aspect al invenției se referă la un derivat de chinolonă, așa cum este menționat 31  
mai sus, care este acidul 1-(*p*-amino-fenil)-6-fluoro-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-  
chinolin-3-carboxilic (12a-1). 33

Un alt aspect al invenției se referă la un derivat de chinolonă, așa cum este menționat 35  
mai sus, care este acidul 1-(*p*-amino-fenil)-6-metil-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-  
chinolin-3-carboxilic (12c).

Un alt obiect al invenției se referă la un procedeu de preparare a unui derivat de 37  
chinolonă, definit mai sus, în care R<sub>1</sub> este *p*-nitro-fenil, *p*-amino-fenil, R<sub>6</sub> este un atom de clor,  
fluor sau o grupă metil, R<sub>7</sub> este 4-metil-piperidinil sau homopiperazinil, ce are loc prin 39  
succesiunea etapelor:

- reacția de arilare directă a esterului etilic al acidului 6-substituit-7-cloro-4-oxo-quinolin- 41  
3-carboxilic;

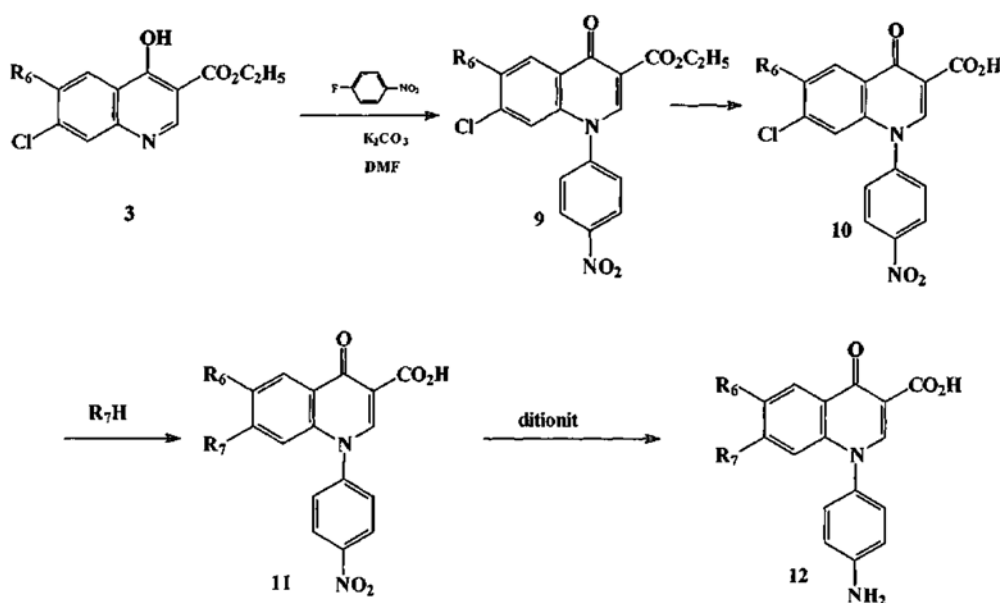
- reacția de hidroliză a esterului etilic al acidului 1-aril-6-substituit-7-cloro-4-oxo-quinolin- 43  
3-carboxilic;

- reacția de substituție regiospecifică a clorului din poziția 7 a acidului 1-aril-quinolin-3- 45  
carboxilic (11);

- reacția de reducere a grupării nitro utilizând ditionit de sodiu la temperatura de 47  
110...120°C, timp de 12 h.

1           Procedeul de obținere a compușilor conform invenției este reprezentat prin schema de  
 reacții 1. Metoda de obținere a acestor compuși constă în reacția de arilare directă a esterului  
 3 etilic al acidului 6-substituit-7-cloro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (3), cu *p*-fluoro-nitro-benzen, în  
 3 mediu de dimetilformamidă și în prezență de carbonat de potasiu, la temperatura de 100°C, timp  
 5 de 15 h. Esterii etilici ai acizilor 6-substituit/nesubstituit-7-cloro-1-aryl-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-  
 3-carboxilici (9) sunt supuși operației de hidroliză, în vederea obținerii grupării 3-carboxil,  
 7 grupare ce joacă un rol important în activitatea biologică a moleculei. Reacția de hidroliză se  
 poate desfășura atât în mediu bazic, cât și în mediu acid. Acizii chinolin-3-carboxilici (10), în  
 9 urma unor reacții de substituție regiospecifică a clorului din poziția 7, conduc la compușii  
 chinolonici (11). Acizii 1-*p*-amino-chinolin-3-carboxilici (12) pot fi preparați prin reducerea  
 11 grupării nitro utilizând ditionit de sodiu la temperatura de 110...120°C, timp de 12 h.

Schema Nr. 1



Prin aplicarea invenției se obțin următoarele avantaje:

- randamente ridicate și puritate corespunzătoare a compușilor obținuți printr-o tehnologie curată și ușor accesibilă;

- derivații de chinolonă, conform prezentei invenției, prezintă un spectru larg de acțiune împotriva tulpinilor bacteriene întâlnite curent în practica clinică.

Invenția este ilustrată în continuare prin 12 exemple nelimitative.

**Exemplul 1. Sinteza esterului etilic al acidului 1-(*p*-nitro-fenil)- 6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (9a)**

Se încălzește sub agitare amestecul format din dimetilsulfoxid (240 ml), ester etilic al acidului 6-fluoro-7-cloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic (17,967 g (90%), 0,06 moli carbonat de potasiu (25,386 g (98%); 0,18 moli), timp de 1 h, la 100°C. Se adaugă apoi *p*-fluoro-nitrobenzenul (17,103 g (98%); 0,12 moli) și se continuă încălzirea, sub agitare la aceeași temperatură, încă 15 h.

Se răcește masa de reacție și se diluează cu 960 ml apă, apoi se filtrează precipitatul format. Produsul brut obținut se recrystalizează din dimetilformamidă; se obțin 20,8 g produs pur (cont. > 98%, p.t. 264...267°C cu desc., randament reacție + purificare 86,8%).

Prin același procedeu au fost preparați următorii compuși.

# RO 128027 B1

**Exemplul 1a. Esterul etilic al acidului 1-(p-nitro-fenil)-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (9b)** (p.t. 277...280°C cu desc., randament reacție + purificare 80%) 1

**Exemplul 1b. Esterul etilic al acidului 1-(p-nitro-fenil)-6-metil-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (9c)** (p.t. 266...268°C cu desc., randament reacție + purificare 65%) 3

**Exemplul 2. Sinteza acidului 1-(p-nitro-fenil)-6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (10a)** 5

Se încălzește la reflux amestecul format din ester etilic al acidului 1-(p-nitro-fenil)-6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (9a) (14,35g (98%), 0,036 moli), acid clorhidric concentrat (143,5 ml) și acid acetic glacial (143,5 ml), timp de 4 h, se răcește și se diluează cu apă. Se filtrează precipitatul format, se spală foarte bine pe filtru, cu apă, și se usucă. Produsul brut obținut se purifică prin recristalizare din dimetilformamidă. Se obțin 12,92 g produs pur (cont. 98%, p.t. > 300°C, randament reacție + purificare 97%). 7 9 11

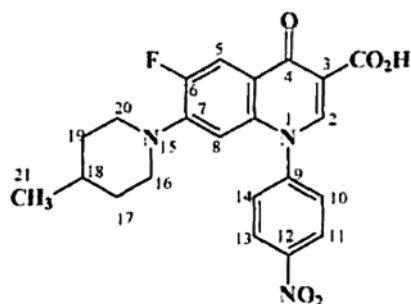
Prin același procedeu au fost preparați următorii compuși. 13

**Exemplul 2a. Acidul 1-(p-nitro-fenil)-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (9b)** (p.t. > 300°C, randament reacție + purificare 74%) 15

**Exemplul 2b. Acidul 1-(p-nitro-fenil)-6-metil-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (10c)** (p.t. > 300°C, randament reacție + purificare 70%) 17

**Exemplul 3. Sinteza acidului 1-(p-nitro-fenil)-6-fluoro-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (11a-1)** 19

Un amestec format din acid 1-(p-nitro-fenil)-6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (10-a) (1,85 g (98%), 0,005 moli), 4-metil-piperidină (3,03 g (98%), 0,03 moli; 3,6 ml), trietilamină (3,06 g (99%) 0,03 moli; 42 ml) și dimetilformamidă (75 ml) se încălzește sub agitare energetică timp de 6 h, la temperatura de 110...120°C. La finalul regimului, masa de reacție se transvazează într-o instalație de distilare la vid, pentru îndepărtarea solventului, a excesului de 4-metil-piperidină și a excesului de trietilamină. Peste rezidul din blaz se adaugă 50 ml apă, se filtrează, iar produsul brut obținut, după uscare, se purifică din dimetilformamidă. Se obțin 1,55 g produs pur (cont. 99%; p.t. = 204...206°C; randament reacție + purificare 73%). 21 23 25 27



Referință: DMSO, 0,87 (3H, d, CH<sub>3</sub> - piperidină, J = 6,48 Hz); 1,15-1,29 (5H, m, CH și CH<sub>2</sub> din piperidină); 2,58-2,68 și 3,36-3,42 (fiecare 2H, m, CH<sub>2</sub> - piperidină); 6,38 (1H, d, arom. C<sub>8</sub>-H, J = 7,28 Hz), 7,96 (1H, d, arom. C 5-H, J = 13,3 Hz) 8,01 (2H, dd, arom., C11-C13), 8,5 (2H, dd, arom., C10-C14); 8,69 (1H, s, arom. C2-H). 37 39

Spectrul I.R. indică următoarele benzi caracteristice: 41

- prezența benzii caracteristice a nucleului chinolonic la frecvența  $\nu_{C=O}$  - 1600 cm<sup>-1</sup>; 43

- prezența benzii corespunzătoare grupării -COOH:  $\nu_{COOH}$  - 1720...1730 cm<sup>-1</sup>; 43

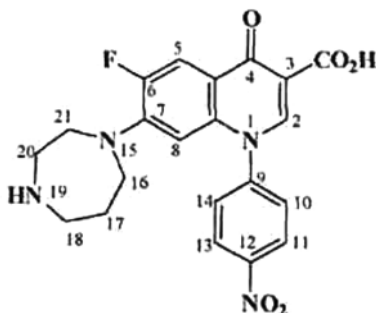
- prezența benzii de la 2820...2900 cm<sup>-1</sup> se poate atribui radicalului 4-metil-piperidinil introdus în poziția 7; 45

- prezența benzilor caracteristice grupărilor funcționale ale nucleului benzenic introdus în poziția 1:  $\nu_{NO_2asim}$  - 1560 cm<sup>-1</sup>,  $\nu_{NO_2asim}$  - 1350 cm<sup>-1</sup>. 47

Prin același procedeu au fost preparați următorii compuși.

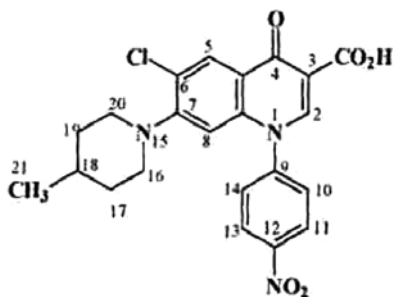
# RO 128027 B1

1 **Exemplul 3a.** Acidul 1-(p-nitro-fenil)-6-fluoro-7-homopiperazinil-1,4-dihidro-4-oxo-  
chinolin-3-carboxilic (11a-2) (p.t. 128...130°C, randament reacție + purificare 62%)



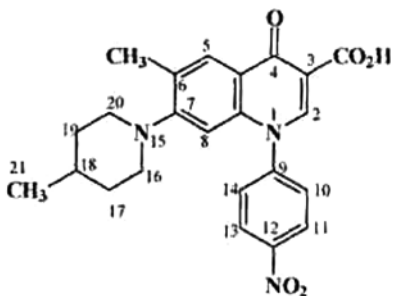
13 Referință: DMSO, 2,02 (2H, m, homopiperazină; CH<sub>2</sub>-C17); 2,7; 2,85; 3,25; 3,57 (8H,  
15 homopiperazină, CH<sub>2</sub>N); 6,2 (1H, d, arom. H-C8, J = 7,39 Hz); 7,9 (2H, dd, arom, C11-C13);  
7,98 (1H, d, arom., C5-H, J = 8,73 Hz); 8,49 (2H, dd, arom., C10-C14); 8,63 (1H, s, aromatic  
C2-H).

17 **Exemplul 3b.** Acidul 1-(p-nitro-fenil)-6-cloro-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-  
chinolin-3-carboxilic (11b) (10c) (p.t. 202...205°C, randament reacție + purificare 50%)



27 Referință: DMSO, 0,9 (3H, d, CH<sub>3</sub>-piperidină); 1,1-1,32 (5H, m, CH și CH<sub>2</sub> din piperidină);  
2,45-2,85 și 2,88-3,35 (fiecare 2H, m, CH<sub>2</sub>-piperidină); 6,5 (1H, d, arom. C8-H); 7,9 (1H, d,  
29 arom. C5-H), 8,09 (2H, dd, arom., C10-C14); 8,5 (2H, dd, arom., C11-C13); 8,7 (1H, s, aromatic  
C2-H).

31 **Exemplul 3c.** Acidul 1-(p-nitro-fenil)-6-metil-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-  
chinolin-3-carboxilic (11c) (p.t. 222...224°C, randament reacție + purificare 64%)



41 Referință: CDCl<sub>3</sub>, 0,9 (3H, d, CH<sub>3</sub>-piperidină); 1,1-1,32 (5H, m, CH și CH<sub>2</sub> din piperidină);  
2,33 (3H, CH<sub>3</sub>-C6); 2,76-3,06 și 3,19-3,7 (fiecare 2H, m, CH<sub>2</sub>-piperidină); 7,26 (1H, d, arom. C8-  
43 H); 7,77 (2H, d, arom., C10-C14), 8,11 (1 H, d, arom. C 5-H); 8,58 (2H, d, arom., C11-C13));  
8,98 (1H, s, arom. C2-H).

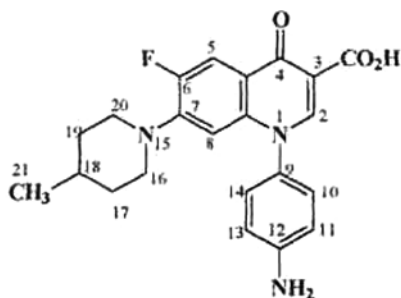
45 **Exemplul 4.** Sinteza acidului 1-(p-amino-fenil)-6-fluoro-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-  
4-oxo-chinolin-3-carboxilic (12a-1)

47 Se adaugă prin picurare, timp de 15...20 min, o soluție de ditionit de sodiu (12,18 g;  
49 0,07 moli) peste o soluție formată din 1-(p-nitro-fenil)-6-fluoro-7-(4-metil-piperidin-1-il)-1,4-  
dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (2,97 g (99%); 0,007 moli) și 200 ml dimetilformamidă. Se  
încălzește sub agitare timp de 12 h, la 110...120°C. După răcire la 20°C, masa de reacție se



# RO 128027 B1

diluează cu 400 ml de apă, se filtrează precipitatul format și se spală cu apă. După uscare, produsul brut obținut se purifică din dimetilformamidă. Se obțin 1,37 g 1-(*p*-amino-fenil)-6-fluoro-7-(4-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (conținut 99%; p.t. 284...285,5°C; randament reacție + purificare 50%).

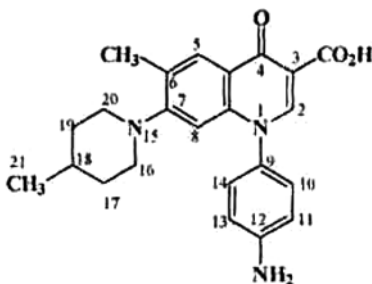


Referință: DMSO, 0,9 (3H, d, CH<sub>3</sub>-piperidină); 1,17-1,67 (5H, m, CH și CH<sub>2</sub> din piperidină); 2,6-2,9 și 3,3-3,5 (fiecare 2H, m, CH<sub>2</sub>-piperidină); 6,5 (1H, d, arom. C8-H,J = 7,58 Hz); 6,74 (2H, dd, arom., C11-C13), 7,26 (2H,dd, arom., C10-C14); 7,87 (1 H, d, arom. C 5-H, J = =13,3 Hz); 8,47 (1H, s, aromatic C2-H).

Spectrul I.R. indică următoarele benzi caracteristice:

- prezența benzii caracteristice nucleului chinolonic la frecvența  $\nu_{C=O}$  -1610 cm<sup>-1</sup>;
- prezența benzii corespunzătoare grupării -COOH:  $\nu_{COOH}$  - 1720...1730 cm<sup>-1</sup>;
- prezența benzii de la 2820...2900 cm<sup>-1</sup> se poate atribui radicalului 4-metil-piperidinil introdus în poziția 7;
- prezența benzii caracteristice grupării amino a nucleului benzenic introdus în poziția 1:  $\nu_{NzH2}$  - 3340 cm<sup>-1</sup>.

**Exemplul 4a.** Acidul 1-(*p*-amino-fenil)-6-metil-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (12c) (p.t. 250...253°C, randament reacție + purificare 52%)



Referință: DMSO, 0,91 (3H, d, CH<sub>3</sub>-piperidină J = 6,43 Hz); 1,28-1,75, (5H, m, CH și CH<sub>2</sub> din piperidină); 2,35 (3H, CH<sub>3</sub>-C6); 2,7-2,9 și 3,15-3,35 (fiecare 2H, m, CH<sub>2</sub> -piperidină); 6,57 (1H, d, arom. C8-H); 6,65 (2H, d, arom., C11-C13); 7,24 (2H, d, arom., C10-C14); 8,08 (1H, d, arom. C5-H); 8,46 (1H, s, aromatic C2-H).

Spectrul I.R. indică următoarele benzi caracteristice:

- prezența benzii caracteristice nucleului chinolonic la frecvența  $\nu_{C=O}$  - 1610 cm<sup>-1</sup>;
- prezența benzii corespunzătoare grupării -COOH:  $\nu_{COOH}$  - 1720...1730 cm<sup>-1</sup>;
- prezența benzii de la 2820...2900 cm<sup>-1</sup> se poate atribui radicalului 4-metil-piperidinil introdus în poziția 6;
- prezența benzii caracteristice grupării amino a nucleului benzenic introdus în poziția 1:  $\nu_{NzH2}$  - 3340 cm<sup>-1</sup>.

S-a determinat activitatea antibacteriană *in vitro* pentru compușii prezentați la exemplele 3 și 4. Testarea activității antibacteriene s-a făcut pe o serie de specii bacteriene aflate în spectrul de activitate al chinolonelor utilizate actualmente în practica clinică.

# RO 128027 B1

S-a determinat CMI în bulion Mueller-Hinton, utilizându-se metoda microdiluțiilor. Tulpinile bacteriene față de care s-a făcut testarea sunt *E. Coli* ATCC25922, *S. aureus* ATCC25923 și *P. aeruginosa* ATCC 27853.

## Concentrația minimă inhibitorie ( $\mu\text{g/ml}$ ) pentru chinolone noi sintetizate

Comp.	Microorganism (CMI $\mu\text{g/ml}$ )		
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
11-a1	12,5	25,00	12,5
12-a1	12,5	0,78	12,5
11-a2	12,5	3,12	12,5

Compușii testați au prezentat activitate antimicrobiană față de microorganismele gram- pozitive și gram-negative. S-a observat că prezența grupării amino în acidul 1-(*p*-amino-fenil)-6-fluoro-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (12a-1) a condus la o creștere semnificativă a activității antimicrobiene față de microorganismele gram- pozitive (*Staphylococcus aureus*), comparativ cu acidul 1-(*p*-nitro-fenil)-6-fluoro-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (11a-1), care prezintă *p*-nitro-fenil în poziția 1 a compusului chinolonic.

Comparativ cu acidul 1-(*p*-nitro-fenil)-6-fluoro-7-(4-metil-piperazinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic [Collect. Czech. Commun, 1989, 54, 2181-2189], acidul 1-(*p*-nitro-fenil)-6-fluoro-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic prezintă activitate mai bună față de *Staphylococcus aureus*: CMI = 12,5  $\mu\text{g/ml}$ , față de 128  $\mu\text{g/ml}$ , și față de *Pseudomonas aeruginosa*: CMI = 12,5  $\mu\text{g/ml}$  față de 128  $\mu\text{g/ml}$ .

Comparativ cu acidul 1-(*p*-nitro-fenil)-6-fluoro-7-morfolinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic [RO 114893], acidul 1-(*p*-nitro-fenil)-6-fluoro-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic prezintă activitate mai bună față de *Pseudomonas aeruginosa*: CMI = 12,5  $\mu\text{g/ml}$ , față de 25  $\mu\text{g/ml}$ , și o activitate similară față de *Escherichia coli*: CMI = 12,5  $\mu\text{g/ml}$ .

Comparativ cu acidul 1-(*p*-amino-fenil)-6-fluoro-7-(4-metil-piperazinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic [Collect. Czech. Commun, 1989, 54, 2181-2189], acidul 1-(*p*-amino-fenil)-6-fluoro-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic prezintă activitate mai bună față de *Staphylococcus aureus*: CMI = 0,78  $\mu\text{g/ml}$ , față de 2  $\mu\text{g/ml}$ , și față de *Pseudomonas aeruginosa*: CMI = 12,5  $\mu\text{g/ml}$ , față de 32  $\mu\text{g/ml}$ .

Comparativ cu acidul 1-(*p*-amino-fenil)-6-fluoro-7-morfolinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic [RO 114893], acidul 1-(*p*-amino-fenil)-6-fluoro-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic prezintă activitate similară față de *Pseudomonas aeruginosa*: CMI = 12,5  $\mu\text{g/ml}$ , și față de *Staphylococcus aureus*: CMI = 0,78  $\mu\text{g/ml}$ .

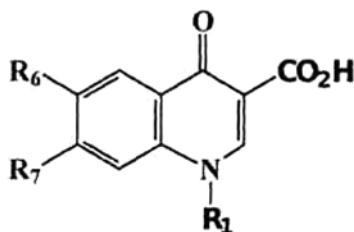
### Concluzii

Au fost obținuți derivați ai acidului 1-(*p*-nitro/*p*-amino-fenil)-chinolin-3-carboxilici cu randamente ridicate și cu puritate corespunzătoare, printr-o tehnologie curată și ușor accesibilă. Derivații acidului 1-(*p*-nitro/*p*-amino-fenil)-chinolin-3-carboxilici prezintă activitate antimicrobiană atât față de microorganismele gram-negative (*Escherichia coli* și *Pseudomonas aeruginosa*), cât și față de microorganismele gram- pozitive (*Staphylococcus aureus*).

# RO 128027 B1

## Revendicări

1. Derivați chinolonici cu formula generală I:



**caracterizați prin aceea că**  $R_1$  este un rest aril substituit cu o grupare nitro sau amino,  $R_6$  este clor, fluor sau o grupă metil,  $R_7$  este 4-metil-piperidinil sau homopiperazinil. 11

2. Derivat chinolonic, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este acidul 1-*p*-nitro-fenil-6-fluoro-7-(4-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic. 13

3. Derivat chinolonic, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este acidul 1-*p*-nitro-fenil-6-fluoro-7-homopiperazin-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic. 15

4. Derivat chinolonic, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este acidul 1-*p*-nitro-fenil-6-cloro-7-(4-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic. 17

5. Derivat chinolonic, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este acidul 1-*p*-nitro-fenil-6-metil-7-(4-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic. 19

6. Derivat chinolonic, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este acidul 1-*p*-amino-fenil-6-fluoro-7-(4-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic. 21

7. Derivat chinolonic, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este acidul 1-*p*-amino-fenil-6-metil-7-(4-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic. 23

8. Procedeu de preparare a derivaților chinolonici definiți în revendicarea 1, în care  $R_1$  este *p*-amino-fenil,  $R_6$  este un atom de clor, fluor sau o grupă metil,  $R_7$  este 4-metil-piperidinil sau homopiperazinil, și are loc prin reducerea grupării nitro utilizând ditionit de sodiu la temperatura de 110...120°C, timp de 12 h. 25



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 72/2018