



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

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

(22) Data de depozit: **15.06.2011**

(41) Data publicării cererii:
28.12.2012 BOPI nr. **12/2012**

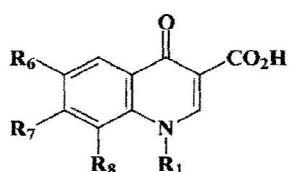
(71) Solicitant:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE- DEZVOLTARE
CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF,
CALEA VITAN NR.112, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO**

(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**

(54) **NOI DERIVAȚI 1-ARIL- CHINOLONICI CU ACTIVITATE
ANTIMICROBIANĂ ȘI PROCEDEUL DE PREPARARE AL
ACESTORA**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la derivați 1-aril-chinolonici cu activitate antimicrobiană, și la un procedeu de preparare a acestora. Derivații chinolonici conform invenției sunt definiți de formula generală I:



(I)

În care R₁ este nitro-fenil, p-amino-fenil, R₆ este hidrogen, clor, fluor, metil, R₇ este 3-metil-piperidinil, 4-metil-piperidinil, 3-metil-piperazinil, 4-metil-piperazinil, homo-piperazinil, morfolinil, iar R₈ este hidrogen, clor, metil. Procedeu conform invenției constă din reducerea nitro-derivatului corespunzător cu ditionit de sodiu la o temperatură de 110...120°C, timp de 12 h.

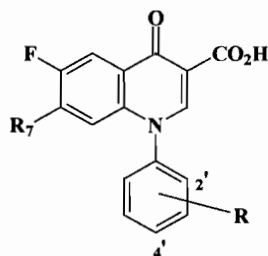
Revendicări: 8



NOI DERIVATI 1-ARIL-CHINOLONICI CU ACTIVITATE ANTIMICROBIANA SI PROCEDEUL DE PREPARARE AL ACESTORA

Prezenta inventie se refera la derivati chinolonici cu activitate antimicrobiana si la procedee de preparare al lor.

Se cunosc dervatii 1-aril-7-piperazinil-substituiti ai acizilor chinolin-3-carboxilici definiti prin structura generala :



in care substituentii au diferite semnificatii, care prezinta activitate antibacteriana atat impotriva bacteriilor gram-pozitive cat si a celor gram-negative.

Tabel 1. Activitatea antibacteriana “in vitro” a 1-aril-7-piperazinil-chinoloneilor

Compus	R	R ₇	CMI (μg / ml)			Ref. bibl.
			Staph. aur.	Esch. coli	Ps. aer.	
1	H	piperazinil	0,20	0,78	0,78	1
Sarafloxacina	4 -F	piperazinil	0,20	0,05	0,39	1
2	H	4-metil-piperazinil	0,78	0,78	6,20	1
3	2 -F	4-metil-piperazinil	1,56	0,78	6,20	1
4	3 -F	4-metil-piperazinil	12,50	6,20	50,00	1
Difloxacina	4 -F	4-metil-piperazinil	0,20	0,20	1,56	1
5	4 -Br	4-metil-piperazinil	3,10	6,20	50,00	1
6	4 -Cl	4-metil-piperazinil	1,56	1,56	12,50	1
7	4 -OH	4-metil-piperazinil	0,05	0,10	0,39	1
8	4 -OCH ₃	4-metil-piperazinil	12,50	50,00	200,00	1
9	4 -CH ₃	4-metil-piperazinil	1,56	1,56	12,50	1
10	3',4'-OCH ₂ O-	4-metil-piperazinil	0,75	0,78	6,20	1
11	2'-F,4'-F	4-metil-piperazinil	0,10	0,20	1,56	1
12	2 -CH ₃	4-metil-piperazinil	3,10	1,56	25,00	1
13	2'-CH ₃ ,4'-CH ₃	4-metil-piperazinil	100,00	100,00	100,00	1
14	4 -NO ₂	4-metil-piperazinil	64,00	8,00	128,00	2
15	4 -NH ₂	4-metil-piperazinil	2,00	1,00	32,00	2
16	4 -NO ₂	morfolinil	12,5	12,5	25,00	3
17	4 -NH ₂	morfolinil	0,25-0,78	0,78	25,00	3
18	4 -CH ₃ CONH	morfolinil	12,5	6,25	12,5	3

1. Chu D.T.W.;Prabhavathi B.F.; J. Med. Chem.,1985, **28**,1558-1564.
2. Radl. S.;Zikan V.; Collect.Czech.Commun, 1989, **54**, 2181-2189.
3. Voiculescu Gh., Badea F., Bucur A., Surmeian M., Caproiu M.T., Dobrovolski E., Dragos M.; RO 114 789 B, 1997



Compușii 1-aryl substituiți, în care R poate fi un hidrogen, fluor, brom, clor, hidroxil, metoxil, metil se obțin (Chu D.T.W.;Prabhavathi B.F.; J. Med. Chem.,1985, **28**,1558-1564, Petersen U.; Grohe K.; Ger. Offen. DE 32 485 06 A1,1984) printr-o metoda de sinteza regiospecifica care decurge prin intermediul unei reactii de ciclizare intramoleculara conform schemei A.

Compușul cheie, benzoilacetatul de etil (III) poate fi obținut prin:

- reactia clorurii acidului benzoic (I) cu malonat de etil; acilomaloesterul format (II) dupa decarboxilare partiala se transforma in intermediarul (III);
- condensarea acetofenonei (Ia) cu dietil carbonat in prezenta hidrurii de sodiu (Chu D.T.W.;Prabhavathi B.F.; J. Med. Chem.,1985, **28**,1558-1564);

Intermediarul cheie (III) reactioneaza cu trietilortoformiat in prezenta anhidridei acetice pentru a obtine 3-etoxi-2-benzoil-acrilatul de etil (IV). Compușul (IV) este tratat in continuare cu amina corespunzatoare, in diclorometan, la temperatura camerei pentru a forma 3-anilino-2-benzoil-acrilatul de etil (IVa).

Compușul (IVa) se mai poate obtine plecand de la clorura acidului benzoic (I), care in urma reactiei cu 3-(R₁)-aminoacrilatul de etil formeaza direct compusul (IVa) (Chu D.T.; Fernandes P.B.; Advances in drug research, 1991,**21**,39-144).

Urmeaza ciclizarea intramoleculara cu substitutie electrofila pentru a realiza inchiderea ciclului chinolinic, formandu-se astfel esterul etilic al acidului 1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic. Reactia de ciclizare intramoleculara cu substitutie electrofila are loc in prezenta hidrurii de sodiu in dioxan sau tetrahidrofuran (temperatura : 80°C, timp de 3 ore sub atmosfera de azot). Esterul etilic format, fara a fi separat din masa de reactie, este supus in continuare reactiei de hidroliza (randamentul reactiei este de 84,9 %), conducand la acidul chinolin-3-carboxilic (V).

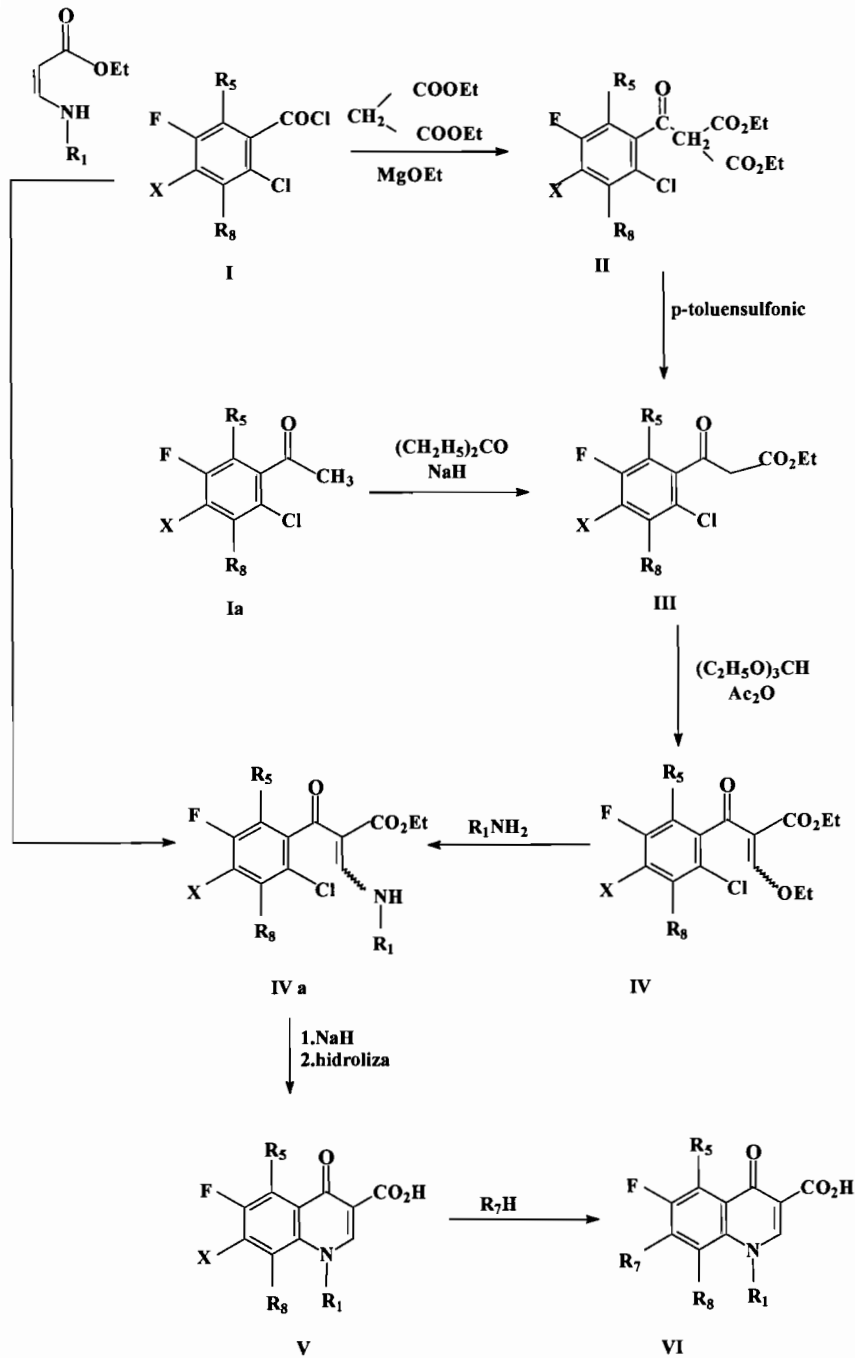
Reactia de substitutie a halogenului din pozitia 7 a nucleului chinolinic, se efectueaza cu amine ciclice (piperazina nesubstituita sau substituita, pirolidina nesubstituita sau substituita, morfolina nesubstituita sau substituita, piperidina nesubstituita sau substituita, etc.), heterocicli biciclici, etc., in mediu de piridina, acetonitril, dimetilformamida, dimetilsulfoxid, la temperaturi cuprinse intre 90-130°C.

Radl S. (Radl. S.;Zikan V.; Collect.Czech.Commun, 1989, **54**, 181-2189) raporteaza obtinerea chinolonelor substituite in pozitia 1 cu un rest aril prin N-arilare directa cu 2,4-dinitroclorobenzen sau cu 4-nitro-fluorobenzen, (Schema B) in prezenta carbonatului de potasiu si in mediu de dimetilformamida, 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 obtine astfel compusul (Va si Vb), in care R₁= 2,4-dinitrofenil sau 4-nitrofenil (X = Cl, R₈ = H).

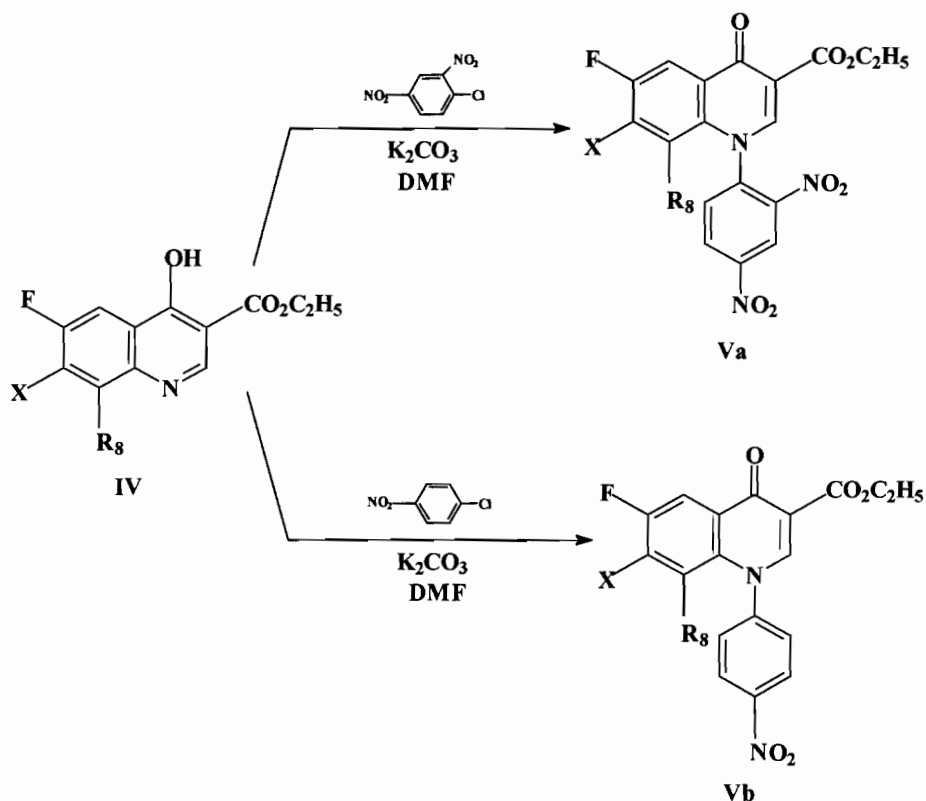
4-Chinolona 1-substituita (V) este supusa reactiei de hidroliza (in mediu bazic sau acid) pentru a genera compusul (VI) care are gruparea 3-carboxilica libera, (grupare ce confera activitate biologica compusului), apoi reactiei de inlocuire a atomului de halogen din pozitia 7. Reactia de substitutie a halogenului se efectueaza cu amine ciclice (piperazina nesubstituita sau substituita, pirolidina nesubstituita sau substituita, morfolina nesubstituita sau substituita, piperidina nesubstituita sau substituita, azetidina nesubstituita sau substituita,etc.), heterocicli biciclici, etc., in mediu de piridina, acetonitril, dimetilformamida, dimetilsulfoxid, la temperaturi cuprinse intre 90-130°C.



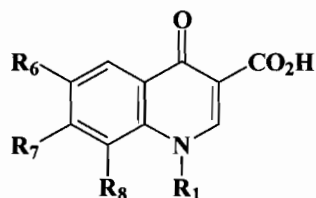
Schema A



Schema B

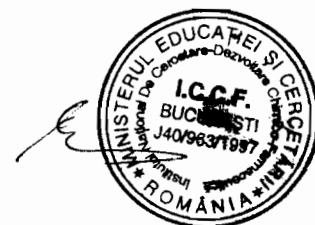


Prezenta inventie largeste gama derivatilor cu activitate antimicrobiana cu noi compusi care corespund formulei generale I:

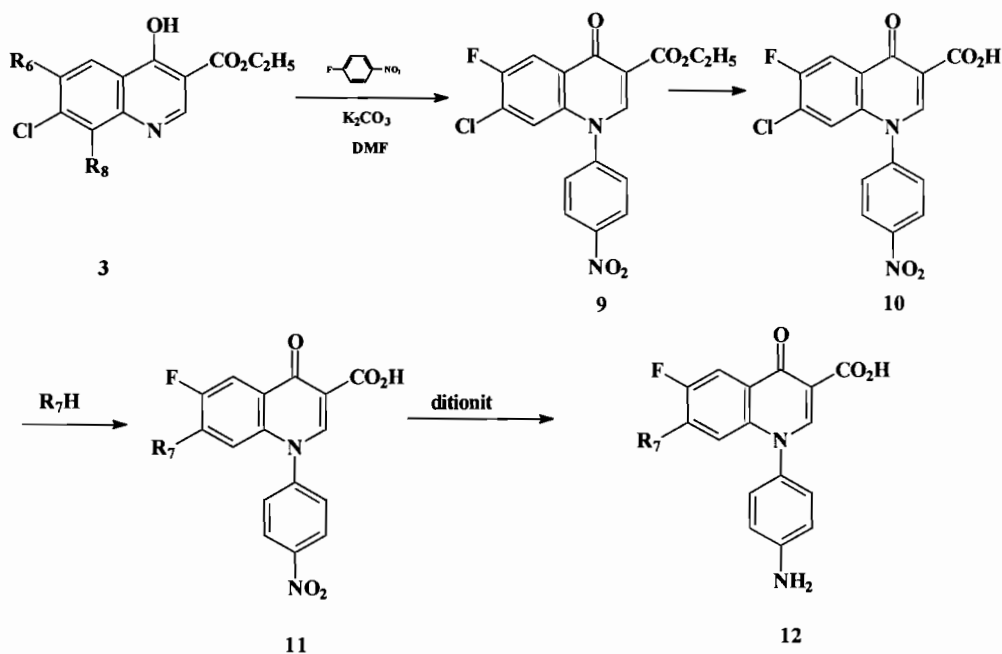


in care : R_1 este *p*-nitro-fenil, *p*-amino-fenil, R_6 este un atom de hidrogen, clor, fluor sau o grupa metil, R_7 este 3-metil-piperidinil, 4-metil-piperidinil, 3-metil-piperazinil, 4-metil-metil-piperazinil, homopiperazinil sau morfolinil iar R_8 este un atom de hidrogen, clor sau o grupa metil.

Acesti derivati se prepara conform Schemei de Reactii Nr.1, printr-o reactie de arilare directa a esterului etilic al acidului 6-substituit-7-cloro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (3), cu *p*-fluoro-nitro-benzen, in mediu de dimetilformamida si in prezenta de carbont de potasiu, la temperatura de $100^{\circ}C$, timp de 15 ore. Esterii etilici ai acizilor 6-substituit/nesubstituit-7-cloro-1-aryl-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilici (9) sunt supusi operatiei de hidroliza, in vederea obtinerii gruparii 3-carboxil, grupare ce joaca un rol important in activitatea biologica a moleculei. Reactia de hidroliza se poate desfasura atat in mediu bazic cat si in mediu acid. Acizii chinolin-3carboxilici (10) in urma unor reactii de substitutie regiospecifica a clorului din pozitia 7 conduc la compusii chinolonici (11). Acizii 1-*p*-amino-chinolin-3-carboxilici (12) pot fi preparati prin reducerea gruparii nitro utilizand ditionit de sodiu.



Schema Nr.1



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 incalzeste 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 o ora, la 100⁰C. Se adauga apoi p-fluoro-nitrobenzenul (17,103 g (98%); 0,12 moli) si se continua incalzirea, sub agitare la aceeasi temperatura, inca 15 ore.

Se raceste masa de reactie si se dilueaza cu 960 ml apa si se filtreaza precipitatul format. Produsul brut obtinut se recrystalizeaza din dimetilformamida; se obtin 20,8 g produs pur (cont.> 98 %, p.t. 264-267⁰C cu desc., randament reactie +purificare 86,8 %).

Prin acelasi procedeu au fost preparati urmatoarii compusi :

Exemplul 1a: esterul etilic al acidului 1-(p-nitro-fenil)- 6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-quinolin-3-carboxilic (9b),(p.t.⁰277-280⁰C cu desc., randament reactie +purificare 80 %).

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.⁰266-268⁰C cu desc., randament reactie +purificare 65 %).

Exemplul 2: Sinteza acidului 1-(p-nitro-fenil)-6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-quinolin-3-carboxilic (10a)

Se incalzeste la reflux amestecul format din ester etilic al acidului 1-(p-nitro-fenil)-6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-quinolin-3-carboxilic (9a) (14,35g (98%), 0,036 moli), acid clorhidric conc. (143,5 ml) si acid acetic glacial (143,5 ml) timp de 4 ore, se raceste si se dilueaza cu apa. Se filtreaza precipitatul format, se spala foarte bine pe filtru, cu apa si se usuca. Produsul brut obtinut se purifica prin recrystalizare din dimetilformamida. Se obtin 12,92 g produs pur (cont. 98 %, p.t. >300⁰C, randament reactie + purificare 97 %).

Prin acelasi procedeu au fost preparati urmatoarii compusi :

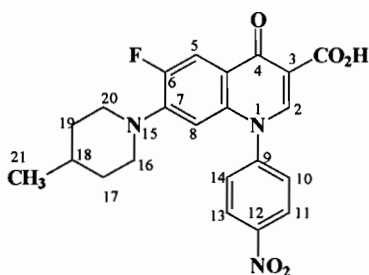
Exemplul 2a: acidul 1-(p-nitro-fenil)-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo- carboxilic (9b),(p.t.⁰ >300⁰C, randament reactie +purificare 74%).



Exemplul 2b: acidul 1-(p-nitro-fenil)-6-metil-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo- chinolin-3-carboxilic (10c) (p.t.⁰ >300⁰C, randament reactie +purificare 70 %).

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

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-piperidina (3,03 g (98%), 0,03 moli; 3,6 ml), trietilamina (3,06 g (99%) 0,03 moli;42 ml) si dimetilformamida (75 ml) se incalzeste sub agitare energica timp de 6 ore la temperatura de 110-120⁰C.La finalul regimului, masa de reactie se transvazeaza intr-o instalatie de distilare la vid pentru indepartarea solventului, a excesului de 4-metil-piperidina si a excesului de trietilamina.Peste reziduul din blaz, se adauga 50 ml apa, se filtreaza, iar produsul brut obtinut, dupa uscare se purifica din dimetilformamida.Se obtin 1,55 g produs pur (cont. 99 %; p.t. = 204-206⁰C; randament reactie + purificare 73 %).



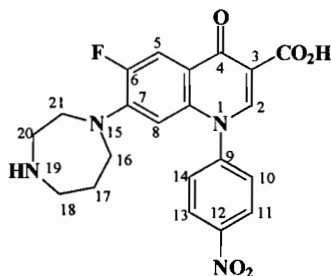
Refererinta : DMSO, 0,87 (3H,d, CH₃ – piperidina, J=6,48 Hz); 1,15-1,29 (5H,m,CH si CH₂ din piperidina); 2,58-2,68 si 3,36-3,42 (fiecare 2H, m,CH₂ –piperidina); 6,38 (1H,d, arom. C8-H, J=7,28 Hz),7,96(1H,d, arom. C 5-H, J=13,3 Hz) 8,01 (2H,dd, arom., C11-C13), 8,5 (2H,dd, arom., C10-C14); 8,69 (1H, s, arom. C2 – H).

Spectrul I.R. indica urmatoarele benzi caracteristice :

- prezenta benzii caracteristice nucleului chinolonc la frecventa $\nu_{C=O}$ - 1600 cm^{-1} ;
- prezenta benzii corespunzatoare gruparii –COOH : ν_{COOH} - 1720 - 1730 cm^{-1} ;
- prezenta benzii de la 2820-2900 cm^{-1} se poate atribui radicalului 4-metil-piperidinil introdus in pozitia 7;
- prezenta benzilor caracteristice gruparilor functionale ale nucleului benzenic introdus in pozitia 1: ν_{NO_2} asim. -1560 cm^{-1} , ν_{NO_2} asim. -1350 cm^{-1} .

Prin acelasi procedeu au fost preparati urmatarii compusi :

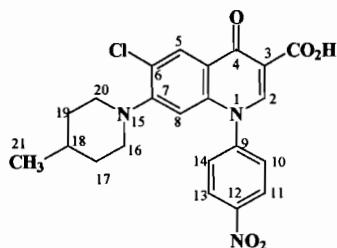
Exemplul 3a: acidul 1-(p-nitro-fenil)-6-fluoro-7-homopiperazinil-1,4-dihidro-4-oxo- chinolin-3-carboxilic (11a-2) ,(p.t.⁰ 128-130⁰C, randament reactie +purificare 62%).



Refererinta : DMSO, 2,02 (2H,m,homopiperazina;CH₂-C17); 2,7; 2,85;3,25;3,57 (8H,homopiperazina,CH₂N); 6,2(1H,d,arom.H-C8, J=7,39 Hz); 7,9(2H,dd,arom.,C11-C13);7,98(1 H,d,arom.,C5-H,J=8,73Hz); 8,49 (2H,dd,arom., C10-C14); 8,63 (1H, s, aromatic C2 – H).

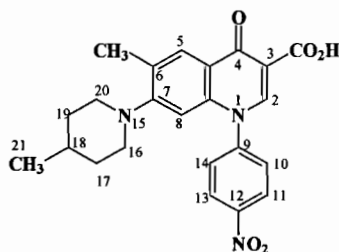
Exemplul 3b: acidul 1-(p-nitro-fenil)-6-cloro-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo- chinolin-3-carboxilic (11b) (10c) (p.t.⁰ 202-205⁰C, randament reactie +purificare 50 %).





Referinta : DMSO, 0,9(3H,d,CH₃- piperidina);1,1-1,32 (5H,m,CH si CH₂ din piperidina); 2,45-2,85 si 2,88-3,35 (fiecare 2H,m,CH₂-piperidina); 6,5(1H, d, arom. C8-H);7,9(1 H, d, arom.C5-H), 8,09 (2H,dd, arom.,C10-C14); 8,5 (2H,dd, arom., C11-C13); 8,7 (1H, s, aromatic C2 – H).

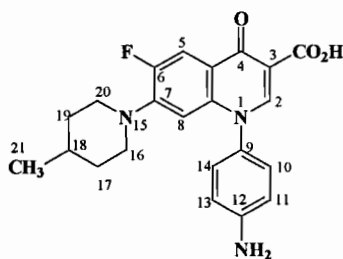
Exemplul 3c: acidul 1-(p-nitro-fenil)-6-metil-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (11c) (p.t.⁰222-224°C., randament reactie +purificare 64%).



Referinta :CDCl₃, 0,9 (3H,d,CH₃-piperidina); 1,1-1,32 (5H,m,CH si CH₂ din piperidina); 2,33(3H, CH₃-C6);2,76-3,06 si 3,19-3,7 (fiecare 2H, m,CH₂ -piperidina); 7,26 (1H, d, arom. C8-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).

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

Se adauga prin picurare, timp de 15 –20 minute, o solutie de ditionit de sodiu (12,18 g; 0,07 moli) peste o solutie formata 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) si 200 ml dimetilformamida.Se incalzeste sub agitare timp de 12 ore la 110-120°C. Dupa racire la 20°C, masa de reactie se dilueaza cu 400 ml de apa se filtreaza precipitatul format si se spala cu apa. Dupa uscare, produsul brut obtinut se purifica din dimetilformamida. Se obtin 1,37 g 1-(p-amino-fenil)-6-fluoro-7-(4-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (continut 99 %; p.t. = 284-285,5°C; randament reactie + purificare 50 %).



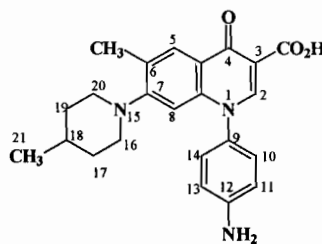
Referinta : DMSO, 0,9 (3H,d, CH₃ – piperidina); 1,17-1,67 (5H,m,CH si CH₂ din piperidina); 2,6-2,9 si 3,3-3,5 (fiecare 2H, m,CH₂ -piperidina); 6,5 (1H, d, arom. C8-H,J=7,58Hz);6,74 (2H,dd, arom., C11-C13), 7,26 (2H,dd, arom., C10-C14); 7,87 (1 H, d, arom. C 5-H,J=13,3Hz); 8,47 (1H, s, aromatic C2 – H).

Spectrul I.R. indica urmatoarele benzi caracteristice :



- prezenta benzii caracteristice nucleului chinolonc la frecventa $\nu_{C=O}$ - 1610 cm^{-1} ;
- prezenta benzii corespunzatoare gruparii $-\text{COOH}$: ν_{COOH} - 1720 - 1730 cm^{-1} ;
- prezenta benzii de la 2820-2900 cm^{-1} se poate atribui radicalului 4-metil-piperidinil introdus in pozitia 7;
- prezenta benzii caracteristice gruparii amino a nucleului benzenic introdus in pozitia 1: ν_{NzH_2} - 3340 cm^{-1} .

Exemplul 4a: acidul 1-(p-amino-fenil)-6-metil-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo- chinolin-3-carboxilic (11c) (p.t.⁰ 250-253⁰C, randament reactie +purificare 52 %).



Refererinta : DMSO, 0,91 (3H,d,CH₃-piperidinaJ=6,43 Hz); 1,28-1,75, (5H,m,CH si CH₂ din piperidina);2,35 (3H,CH₃-C6); 2,7-2,9 si 3,15-3,35 (fiecare 2H, m,CH₂ -piperidina); 6,57 (1H, d, arom. C8-H); 6,65 (2H,d, arom., C11-C13); 7,24 (2H,d, arom., C10-C14); 8,08 (1 H, d, arom. C 5-H); 8,46 (1H, s, aromatic C2 - H).

Spectrul I.R. indica urmatoarele benzi caracteristice :

- prezenta benzii caracteristice nucleului chinolonc la frecventa $\nu_{C=O}$ - 1610 cm^{-1} ;
- prezenta benzii corespunzatoare gruparii $-\text{COOH}$: ν_{COOH} - 1720 - 1730 cm^{-1} ;
- prezenta benzii de la 2820-2900 cm^{-1} se poate atribui radicalului 4-metil-piperidinil introdus in pozitia 6;
- prezenta benzii caracteristice gruparii amino a nucleului benzenic introdus in pozitia 1: ν_{NzH_2} - 3340 cm^{-1} .

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

S-a determinat CMI în bulion Mueller-Hinton, utilizandu-se metoda microdiluţiilor. Tulpinile bacteriene faţă de care s-a făcut testarea sunt *E. Coli* ATCC25922, *S.aureus* ATCC25923 si *P.aeruginosa* ATCC 27853.

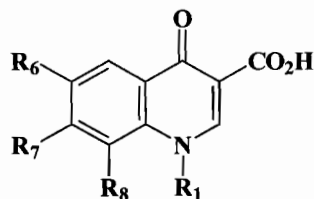
Concentratia minima inhibitorie ($\mu\text{g/ml}$) pentru chinolone noi sintetizate

Comp.	Organism (MIC $\mu\text{g/ml}$)		
	<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



REVENDICARI

1. Derivatii chinolonici, cu formula generala I



I

caracterizati prin aceea ca R_1 este un rest aril substituit cu o grupare nitro sau amino, R_6 este clor, fluor sau o grupa metil, R_7 este 3-metil-piperidinil, 4-metil-piperidinil, 3-metil-piperazinil, 4-metil-metil-piperazinil, homopiperazinil, morfolinil iar R_8 este un atom de hidrogen, clor sau o grupa metil.

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

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

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

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

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

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

8. Procedeu de preparare a derivatilor chinolonici, definiti in revendicarea 1, in care R_1 este *p*-amino-fenil, R_6 este un atom de clor, fluor sau o grupa metil, R_7 este 4-metil-piperidinil sau homopiperazinil, si R_8 este un atom de hidrogen, clor sau o grupa metil, are loc prin reducerea gruparii nitro utilizand ditionit de sodiu la temperatura de 110-120⁰C, timp de 12 ore.

