



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 01346**

(22) Data de depozit: **07/12/2011**

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

(41) Data publicării cererii:
30/01/2015 BOPI nr. **1/2015**

(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:
**JPS 62178586 A; DE 2840910 A1;
ES 2007280 A6**

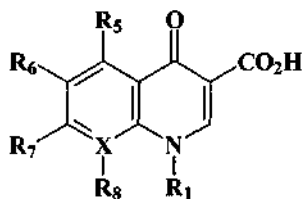
(54) **NOI COMPUȘI CU STRUCTURĂ CHINOLONICĂ
CU ACTIVITATE ANTIMICROBIANĂ, ȘI PROCEDURE
DE PREPARARE A ACESTORA**



RO 129981B1

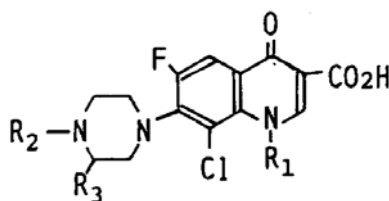
1 Prezenta invenție se referă la derivați cu structură chinolonă având activitate antimicrobiană, și la procedee de preparare a acestora.

3 Se cunosc derivații substituiți ai acizilor chinolin-3-carboxilici definiți prin structura generală:



11 în care substituenții au diferite semnificații, care prezintă activitate antibacteriană atât împotriva bacteriilor gram-pozitive, cât și a celor gram-negative [Koga H.; Itoh A.; Murayama S.; *J. Med. Chem.*, 1980, 23, 1358-1363; Jose A.; *J. Med. Chem.*, 1991, 34,78-81; EP 0191185; WO 9605192; WO 89/06649; DE 2840910; EP 0235762].

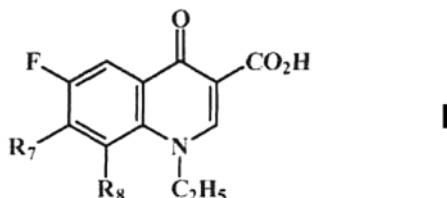
13 JPS62178586 A descrie derivați chinolonici cu formula generală:



21 în care R₁ este alchil inferior, R₂ este H sau alchil alcanol inferior, R₃ este alchil inferior.

23 În exemple se prezintă prepararea acidului 7-(4-acetil-3-metil)-1-piperazinil)-8-cloro-1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-chinolin-3-carboxilic.

25 Prezenta invenție se referă la derivați cu activitate antimicrobiană, conform formulei generale I:



31 în care: R₇ este 3-metil-piperidinil, piperidinil, pirolidinil, 3-metil-piperazinil, iar R₈ este un atom de hidrogen sau clor.

33 Acești derivați se prepară prin metoda Gould-Jacobs - schema de reacție numărul 1. Această metodă constă în reacția de condensare a 3-fluoro-4-cloroanilinei (1) cu etoximetilenmalonatul de etil la temperatura de 130°C, timp de 1,5 h, și ciclizarea anilinometilenmalonatului obținut în dowterm la 240...250°C, timp de 45 min. Intermediarul (2) (esterul etilic al acidului 6-fluoro-7-cloro-4-hidroxi-chinolin-3carboxilic) este supus în continuare reacției de alchilare cu dietil sulfat, în prezența unei soluții de hidroxid de sodiu 40%. Prin acidularea soluției obținute, cu acid clorhidric se obține intermediarul cheie: acidul etil-6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (3), care, în urma unor reacții de substituție regiospecifică a clorului din poziția 7, conduce la compușii (4). În continuare are loc introducerea clorului în poziția 8 a nucleului chinolonă. La compușii (4) (la care R₇ este 3-metil-piperidinil, 4-metil-piperidinil, piperidinil, pirolidinil sau morfolinil, iar R₈ este hidrogen), clorurarea are loc printr-o reacție de substituție nucleofilă, utilizând drept agent de clorurare clorura de sulfură, în mediu de cloroform la temperatura camerei. Pentru compusul (4) la care R₇ este 3-metil-piperazinil, R₈ este hidrogen, are loc mai întâi reacția de protejare a atomului de azot piperazinic, printr-o

35

37

39

41

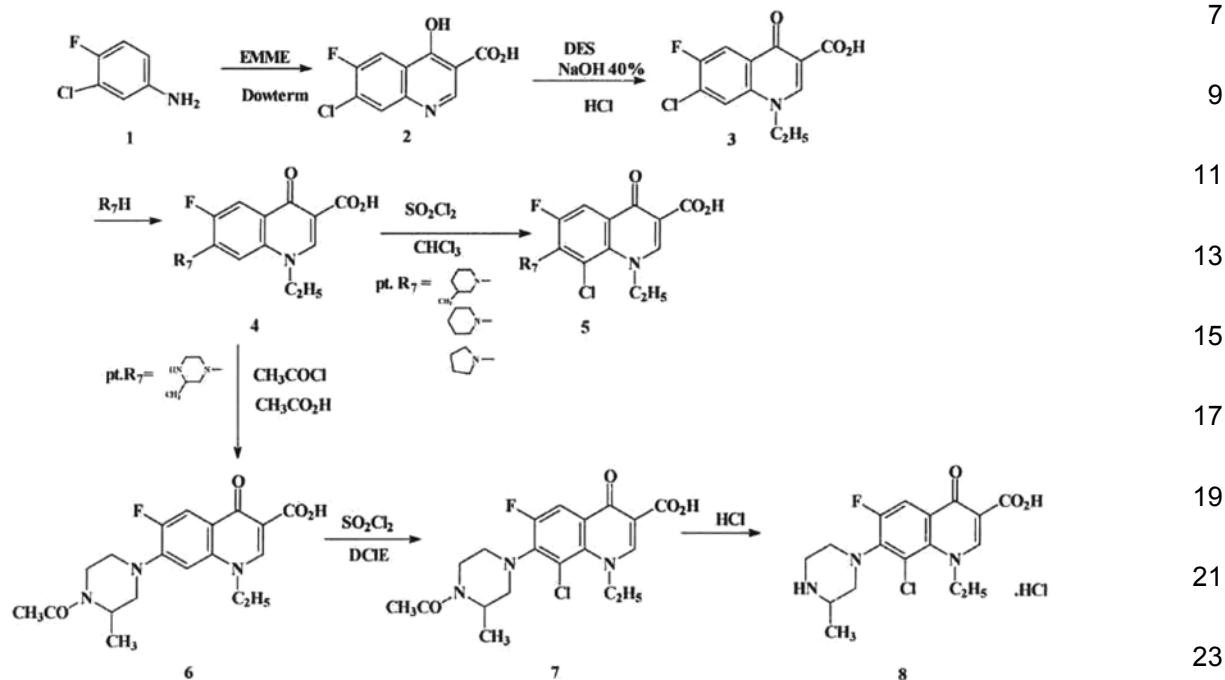
43

45

RO 129981B1

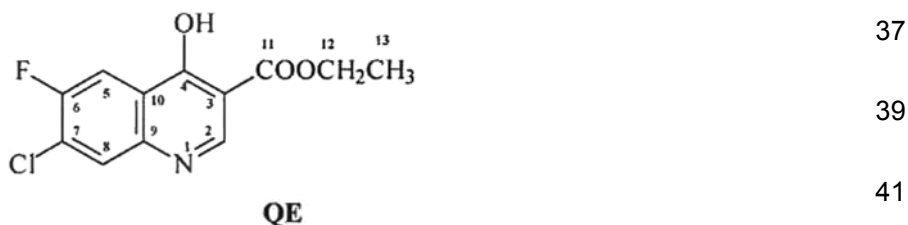
reacție de acilare cu clorură de acetil, în prezență de acid acetic. Reacția de clorurare cu clorura de sulfură a compusului N-acilat (6) se realizează în mediu de dicloretan la temperatura camerei. Compusul (8) se obține printr-o reacție de hidroliză în prezența acidului clorhidric concentrat a compusului (7).

Schema de reacții Nr.1



Exemplul 1. Sinteza esterului etilic al acidului 6-fluoro-7-cloro-4-hidroxi chinolin-3-carboxilic-QE

Soluția formată din 0,5 moli 3-cloro-anilină (72,78 g) și 0,5 moli etoximetilenmalonat de etil (110,32 g) se încălzește timp de 1,5 h, sub agitare, la temperatura de 130°C, cu îndepărtarea concomitentă a alcoolului etilic rezultat în urma reacției de condensare. [(3-cloro-4-fluoro-anilino)-metilen]-malonatul de dietil rezultat, fără a fi separat din masa de reacție, se toarnă peste Dowterm (250 ml) încălzit la 245°C. Se încălzește amestecul de reacție, sub agitare intensă, timp de 45 min, la temperatura menționată mai sus, când are loc și îndepărtarea alcoolului etilic rezultat în urma reacției de condensare. Se răcește la 20°C și se filtrează precipitatul format, care se spală cu acetonă și se usucă. Se obțin 107,8 g ester etilic al acidului 6-fluoro-7-cloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic (p.t. = 308...311°C; randamentul global = 80%).



¹H-RMN(dmsO-d₆, δ ppm, JHz): 8,63 (s, 1H, H-2); 7,97 (d, 1H, H-5, ³J(¹⁹F-¹H) = 9,6 Hz); 7,87(d, 1H, H-8, V(¹⁹F-¹H) = 6,3 Hz); 4,23(q, 2H, H-12, 7,1); 1,28 (t, 3H, H-13, 7,1).

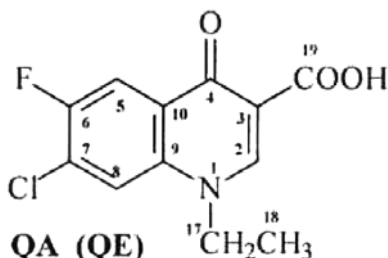
FT-IR (solid în ATR, ν cm⁻¹): 3154 m; 3099 s; 2984 m; 2907 w; 1691 vs; 1610 vs; 1551 s; 1530 s; 1470 s; 1379 m; 1358 m; 1293 m; 1271 m; 1251 m; 1219 w; 1190 m; 1170 m; 1104 w; 1036 m; 968 w; 934 w; 901 w; 855 w; 828 w; 800 m; 770 w; 734 w; 655 w; 621 w; 555 w.

Amestec ~ 3:1 de 6F-7C1 cu 5C1-6F.

RO 129981B1

1 Exemplul 2. Sinteza acidului 1-etil-6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic-QA

3 0,03 moli de dietilsulfat (DES) se adaugă la un amestec format din 5,39 g (0,02 moli) QE
și 108 g 40% hidroxid de sodiu. Amestecul se agită la 20°C timp de 30 min, și apoi la 100°C
5 timp de 30 min. Se mai adaugă încă 0,03 moli de dietilsulfat, și se agită în continuare încă 1 h.
Se răcește masa de reacție la 20°C, se filtrează și se spală cu apă. Se usucă și se purifică din
7 N,N-dimetilformamidă. Se obțin 3,3 g acid QA (p.t. 278,5-281,5°C, randament reacție +
+ purificare 61%).



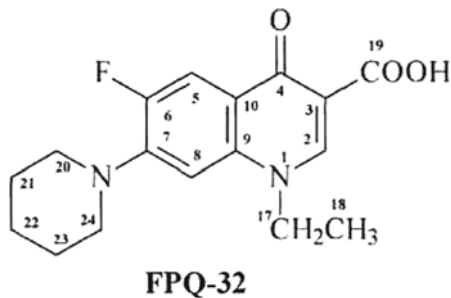
19 $^1\text{H-NMR}$ (dms o -d $_6$, δ ppm, J/Hz): 9,05 (s, 1H, H-2); 8,41 (d, 1H, H-8, $J(^{19}\text{F}-^1\text{H}) = 6,0$ Hz);
8,14 (d, 1H, H-5, $J(^{19}\text{F}-^1\text{H}) = 7,4$ Hz); 4,60 (q, 2H, H-17, 7,1); 1,39(t, 3H, H-18, 7,1).

21 $^{13}\text{C-NMR}$ (dms o -d $_6$, δ ppm): 176,49 (C-4); 165,52 (C-19); 154,91(d, C-6, $J(^{19}\text{F}-^{13}\text{C}) =$
= 247,6 Hz); 149,76 (C-2); 136,24 (Cq); 127,46 (d, C-7, $J(^{19}\text{F}-^{13}\text{C}) = 19,7$ Hz); 125,98 (Cq);
23 121,06 (C-8); 111,98 (d, C-5, $J(^{19}\text{F}-^1\text{H}) = 22,7$ Hz); 107,89 (Cq); 49,42 (C-17); 14,60 (C-18).

25 FT-IR (solid în ATR, ν cm^{-1}): 3055 w; 2979 m; 1712 s; 1607 s; 1562 w; 1541 w; 1508 m;
1445 vs; 1389 s; 1339 m; 1303 s; 1264 s; 1227 m; 1205 s; 1114 m; 1088 m; 1027 m; 974 m;
929 m; 896 m; 806 m; 776 w; 750 m; 684 m; 545 w; 494 w; 442 w.

27 Exemplul 3. Sinteza acidului 1-etil-6-fluoro-7-piperidinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic - FPQ-32

29 Un amestec format din acid 1-etil-6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic
(QA) (2,69 g, 0,01 moli), piperidină (4,25 g, 0,05 moli; 5 ml) și N,N-dimetilformamidă (30 ml) se
31 încălzește sub agitare energetică timp de 5 h la 110...120°C. Sfârșitul regimului de reacție este
pus în evidență prin cromatografie în strat subțire:sistem de eluare:tetrahidrofuran:dioxan:
33 amoniac conc.: 20:60:30 (v/v/v), suport Silica gel 60F 254 (s-a urmărit dispariția spotului
caracteristic acidului 1-etil-6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic). Masa de
35 reacție este transvazată în instalația de distilare la vid pentru îndepărtarea solventului și a
excesului de piperidină. Reziduu se dizolvă într-o soluție 2N de NaOH, prin încălzire la 60°C.
37 Soluția rezultată se decolorează și se filtrează, și după răcire se aduce la pH 7 cu o soluție 10%
de acid acetic. Precipitatul format se filtrează și se spală cu apă. După recristalizare din dimetil-
39 formamidă se obțin 1,9 g produs pur (p.t. = 202,4...204,4°C; randament reacție + purificare
60%).



49 $^1\text{H-NMR}$ dms o -d $_6$, δ ppm, J/Hz): 8,91 (s, 1H, H-2); 7,83 (d, 1H, H-5, $^3J(\text{F}-\text{H}) = 13,5$ Hz);
7,12 (d, 1H, H-8, $^4J(\text{F}-\text{H}) = 7,0$ Hz); 4,57 (q, 2H, H-17, 7,1); 3,28 (t, 4H, 2H-20, 2H-24, 4,5); 1,71
(bs, 4H, 2H-21, 2H-23); 1,63 (bs, 2H, H-22); 1,42 (t, 3H, H-18, 7,1).

RO 129981B1

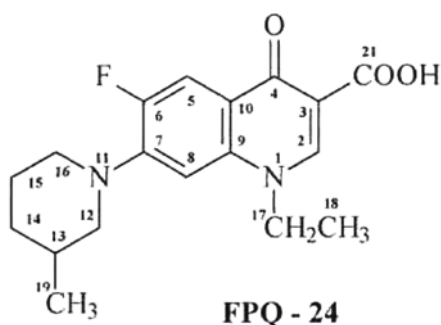
^{13}C -NMR (dms o -d $_6$, δ ppm): 176,01(C-4); 166,01 (C-19); 152,84 (q, C-6, $J(\text{F-C}^6) = 248,2$ Hz); 148,23 (C-2); 146,12 (d, C-7, $J(\text{F-C}^7) = 9,5$ Hz); 137,17 (C-9); 118,75 (d, C-10, $J(\text{F-C}^7) = 8,1$ Hz); 110,93 (d, C-5, $J(\text{F-C}^5) = 22,7$ Hz); 106,90 (C-3); 105,49 (C-8); 50,63 (d, C-20, C-24, $^4J(\text{F-C}^{20}) = ^4J(\text{F-C}^{24}) = 4,4$ Hz); 48,91 (C-17); 25,27 (C-21, C-23); 23,54 (C-22); 14,21 (C-18).

Surprinzătoare este apariția cuplajului $^4J(\text{F-C}^{20})$ de 4,4 Hz. Acest fapt s-a remarcat și în alți compuși cu radical piperidinil sau piperazinil.

FT-IR (solid în ATR, ν cm^{-1}): 3050 w; 3001 w; 2942 m; 2923 sh; 2852 w; 1730 s; 1614 s; 1550 w; 1520 m; 1474 vs; 1442 vs; 1376 m; 1352 m; 1299 m; 1264 s; 1246 vs; 1218 m; 1198 m; 1151 w; 1134 w; 1114 m; 1110 m; 1090 m; 1069 w; 1040 w; 974 w; 950 m; 921 w; 887 w; 863 m; 835 w; 823 w; 806 m; 750 m; 712 w; 698 w; 665 w; 636 w.

Prin același procedeu au fost preparați următorii compuși:

Exemplul 3a. Acidul 1-etil-6-fluoro-7-(3-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (FPQ-24) (raport molar acid chinolin carboxilic-heterociclu 1:5, mediu de reacție: dimetilformamidă, temperatura de reacție 110°C, timp reacție 5 h, p.t. = 188,1...189,4°C, randament reacție + purificare 58%)

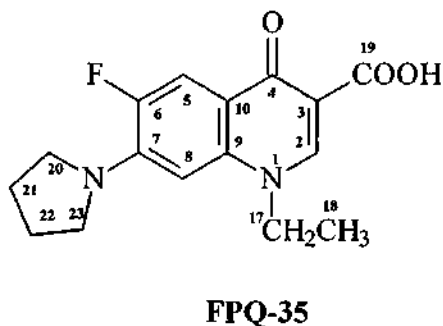


^1H -NMR(dms o -d $_6$, δ ppm, J Hz): 8,90 (s, 1H, H-2); 7,82 (d, 1H, H-5, 13,4); 7,10 (d, 1H, H-8, 7,4); 4,55 (q, 2H, H-17, 6,9); 3,57 (tl, 2H, sist. AB, H-12A, H-16A, 9,0); 2,5÷2,87 (m, 2H, sist. AB, H-12B, H-16B); 1,83÷1,56 (m, 4H, H-14, H-15); 1,40 (t, 3H, H-18, 6,9); 1,11 (m, 1H, H-13); 0,93 (d, 3H, H-19, 6,1).

^{13}C -NMR(dms o -d $_6$, δ ppm): 176,01 (C-4); 166,03 (C-21); 152,79 (d, C-6, $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 247,4$ Hz); 148,23 (C-2); 146,01 (Cq); 145,87 (Cq); 137,20 (Cq); 119,51 (d, Cq, $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 7,6$ Hz); 111,00 (d, C-5, $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 23,0$ Hz); 107,03 (d, C-10, $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 2,2$ Hz); 105,46 (d, C-8, $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 3,5$ Hz); 57,21 (d, C-12, $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4,8$ Hz); 50,09 (d, C-16, $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4,2$); 48,92 (C-17); 32,05 (C-15); 30,55 (C-13); 24,59 (C-14); 18,93 (C-19); 14,24 (C-18);

FT-IR (solid în ATR, ν cm^{-1}): 3042; 2964; 2931; 2811; 1714; 1623; 1540; 1508; 1443; 1392; 1366; 1302; 1251; 1205; 1131; 1084; 1047; 972; 944; 892; 856; 807; 748; 701; 634; 550; 498; 458.

Exemplul 3b. Acidul 1-etil-7-cloro-7-pirolidinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (FPQ-35) (raport molar acid chinolin carboxilic-heterociclu 1:5, temperatura de reacție 70...80°C, mediu de reacție: dimetilformamidă, timp reacție 5 h, p.t. = 336,6...337,9°C, randament reacție + purificare 50%).



RO 129981B1

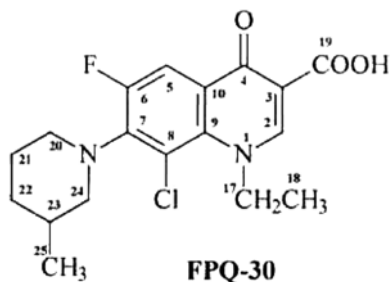
¹H-NMR (CDCl₃ + tfa, δ ppm, JHz): 8,96(s, 1H, H-2); 7,95(d, 1H, H-5, ³J(F-H⁵)=13,5 Hz); 6,60 (d, 1H, H-8, ³J(F-H⁵) = 12,3 Hz 6,9); 4,57 (q, 2H, H-17, 7,1); 3,76 (m, 4H, H-20, H-23); 2,13 (m, 4H, H-21, H-22); 1,65 (t, 3H, H-18, 7,1).

¹³C-NMR (CDCl₃ + tfa, δ ppm): 169,57 (C-4); 168,74 (C-19); 152,05 (d, C-6, J(F-C⁶) = 255,3 Hz); 147,43 (C-2); 145,45 (d, C-7, ²J(F-C⁷) = 12,0 Hz); 139,65 (C-9); 120,43 (C-3); 111,06 (d, C-5, ²J(F-C⁵) = 24,9 Hz); 103,09 (C-10); 97,91(d, C-8, J(F-C⁸) = 6,5 Hz); 51,97 (C-17); 51,18 (d, C-20, C-23, ⁴J(F-C¹⁰) = 6,5 Hz); 25,42 (C-21, C-22); 13,79 (C-18).

FT-IR (solid în ATR, ν cm⁻¹): 3044 m; 2976 m; 2902 m; 2852 m; 1702s; 1629 vs; 1561m; 1515vs; 1492vs; 1462vs; 1409s; 1387s; 1358vs; 1327s; 1287m; 1241s; 1195s; 1142m; 1103m; 1050m; 1005s; 947m; 892m; 868m; 805s; 747m.

Exemplul 4. Acidul 1-etil-6-fluoro-7-(3-metil-piperidinil)-8-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic -FPQ-30

Peste o soluție de acid 1-etil-6-fluoro-7-(3-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (FPQ-24) (3,32 g; 0,01 moli) în cloroform (550 ml), se picură, sub agitare la temperatura camerei, clorură de sulfuril (4,27 g; 0,03 moli; 2,56 ml), după care se mai agită masa de reacție încă 30 min la aceeași temperatură. Soluția cloroformică de acid 1-etil-6-fluoro-7-morfolinil-8-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic se spală cu 2 x 200 ml apă, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru, și se concentrează. Peste reziduu se adaugă 50 ml metanol, pentru precipitarea produsului. Se obțin 1,43 g produs pur (p.t. 148...150°C; randament 40%).



¹H-NMR (dmsO-d₆, δ ppm, JHz): 8,89(s, 1H, H-2); 7,94(d, 1H, H-5, ³J(F-H⁵) = 11,9 Hz); 4,82 (q, 2H, H-17, 7,1); 3,29 (m, 2H, H-20, H-24); 3,13 (m, 1H, H-20); 2,82 (m, 1H, H-24); 1,86-1,62 (m, 4H, H-21, H-22); 1,13 (m, 1H, H-23); 1,41 (t, 3H, H-18, 7,1); 0,90 (d, 3H, H-25, 6,5).

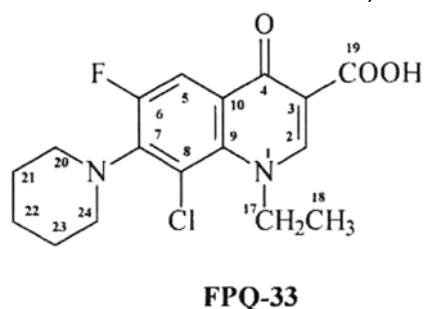
¹³C-NMR (dmsO-d₆, δ ppm): 175,87 (C-4); 165,20 (C-19); 155,79 (d, C-6, J(F-C⁶) = 250,1 Hz); 152,36 (C-2); 144,32 (d, C-7, ²J(F-C⁷) = 13,9 Hz); 136,40 (C-9); 122,97 (d, C-10, ³J(F-C¹⁰) = 7,7 Hz); 118,89 (C-8); 110,72 (d, C-5, ²J(F-C⁵) = 23,4 Hz); 107,66 (C-3); 58,67 (C-24); 52,99 (C-17); 51,54 (C-20); 31,99 (C-21 or C-22); 31,10 (C-23); 25,32(C-21 or C-22); 18,74(C-25); 15,67 (C-18).

¹⁹F-NMR (dmsO-d₆, δ ppm, JHz): -117,31 (d, F-6, ³J(F-H⁵) = 11,9 Hz).referința este CC1₃F cu deplasarea chimică δ = 0 ppm.

FT-IR (solid în ATR, ν cm⁻¹): 3059 m; 2952 w; 2924 m; 2844 m; 1719 vs; 1614 s; 1558 m; 1493 s; 1437 vs; 1378 m; 1294 w; 1250 m; 1125 w; 1082 m; 1040 w; 994 w; 969 w; 925 m; 889 w; 839 m; 739 w.

Prin același procedeu au fost preparați următorii compuși:

Exemplul 4a. Acidul 1-etil-6-fluoro-7-piperidinil-8-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic FPQ-33 (p.t. = 187...190°C, randament 60%)



RO 129981B1

¹H-NMR (dmso-d₆, δ ppm, JHz): 8,89 (s, 1H, H-2); 7,97 (d, 1H, H-5, ³J (T-H⁵) = 12,0 Hz); 4,84 (q, 2H, H-17, 7,1); 3,26 (m, 4H, H-20, H-24); 1,66 (m, 6H, H-21, H-22, H-23); 1,40 (t, 3H, H-18, 7,1). 1

¹³C-NMR (dmso-d₆, δ ppm): 175,91 (C-4); 165,20 (C-19); 155,90 (d, C-6, J (F-C⁶) = 250,0 Hz); 152,41 (C-2); 144,55 (d, C-7, ²J (F-C⁷) = 14,3 Hz); 136,42 (C-9); 123,09 (d, C-10, ³J (F-C¹⁰) = 7,7 Hz); 118,83 (C-8); 110,79 (d, C-5, ²J (F-C⁵) = 23,0 Hz); 107,73 (C-3); 53,04 (C-17); 52,10 (d, C-20, C-24, ⁴J (F-C^{20,24}) = 5,1 Hz); 25,98 (C-21, C-23); 23,50 (C-22); 15,63 (C-18). 3 5 7

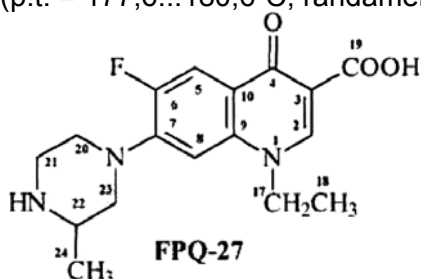
¹⁹F-NMR (dmso-d₆, δ ppm, JHz): - 119,49 (d, F-6, ³J (F-H⁵) = 12,0 Hz), referința este CCl₃F cu deplasarea chimică δ = 0 ppm. 9

FT-IR (solid în ATR, ν cm⁻¹): 3057 m; 2929 s; 2846 m; 1720 vs; 1615 vs; 1557 sm; 1491 s; 1437 vs; 1378 m; 1347 m; 1248 m; 1214 m; 1150 w; 1090 m; 1034 w; 926 m; 885 w; 806 m; 782 w; 736 w; 647 w. 11 13

Exemplul 4b. Acidul 1-etil-6-fluoro-7-pirolodinil-8-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic FPQ-36 (p.t. = 214,5...217,8°C, randament 65%). 15

Exemplul 5. Acidul 1-etil-6-fluoro-7-(3-metil-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic FPQ-27 17

Un amestec format din 0,01 moli acid 1-etil-6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (2,7 g), 0,05 moli 2-metil-piperazină (5 g) și DMSO (50 ml) se încălzește sub agitare energetică timp de 3 h, la 120...130°C. La sfârșitul regimului masa de reacție se răcește sub agitare și apoi se distilează la vid. Reziduu obținut se dizolvă într-o soluție de acid acetic 10%. După filtrare, soluția obținută se aduce la pH 7,5 cu o soluție de hidroxid de sodiu 2N. Precipitatul format se filtrează, se spală cu apă și, după uscare, se recristalizează din N,N-DMF. Se obțin 2,15 g produs pur (p.t. = 177,6...180,6°C; randament reacție + purificare 65%). 19 21 23



¹H-NMR (dmso-d₆, δ ppm, JHz): 8,90 (s, 1H, H-2); 7,83 (d, 1H, H-6, ³J (F-H⁶) = 13,7 Hz); 7,10 (d, 1H, H-8, ⁴J (F-H⁸) = 7,2 Hz); 4,57 (q, 2H, H-17, 7,1); 3,55 (bs, 1H, H-20 A, sist. AB); 3,53 (bs, 1H, H-23A, sist. AB); 2,90 (m, 2H, H-22, H-20 B); 2,55 (m, 1H, H-23 B, sist. AB); 1,43 (t, 3H, H-18, 7,1); 1,06 (d, 3H, H-24, 6,3). 25 27 29 31

¹³C-NMR (dmso-d₆, δ ppm): 175,98 (d, C-4, ⁴J (F-C⁴) = 3,0 Hz); 165,94 (C-19); 152,70 (d, C-6, J (F-C⁶) = 248,2 Hz); 148,12 (C-2); 145,58 (d, C-7, ⁴J (F-C⁷) = 9,5 Hz); 137,14 (C-9); 118,84 (d, C-10, ³J (F-C¹⁰) = 7,4 Hz); 110,48 (d, C-5, J (F-C⁵) = 22,7 Hz); 106,97 (C-3); 105,32 (d, C-8, ³J (F-C⁸) = 3,1 Hz); 56,58 (d, C-23, ⁴J (F-C²³) = 4,4 Hz); 49,96 (C-22); 49,72 (d, C-20, ⁴J (F-C²⁰) = 5,1 Hz); 48,88 (C-17); 44,82 (C-21); 18,96 (C-24); 14,17 (C-18). 33 35 37 39

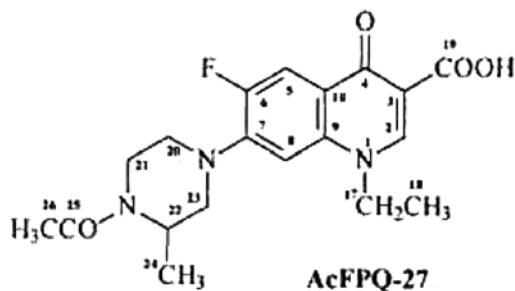
FT-IR (solid în ATR, ν cm⁻¹): 3328 w; 3041 w; 2971 w; 2820 w; 2721 w; 1724 m; 41

Exemplul 6. Acidul 1-etil-6-fluoro-7-(3-metil-4-acetil-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic AcFPQ-27 43

Peste o soluție de acid 1-etil-6-fluoro-7-(3-metil-piperazinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (FPQ-27) (1,95 g; 0,0068 moli) în acid acetic glacial (24 ml), se picură, sub agitare la temperatura camerei, clorură de acetil (12 ml), după care se menține masa de reacție la 45

RO 129981B1

1 reflux timp de 4 h. La finalul regimului de reacție, se răcește masa de reacție și se toarnă peste
200 ml apă. Se filtrează precipitatul format, se spală cu apă și, după uscare, se recristalizează
3 din DMF. Se obțin 1,20 g produs pur, spot cromatografic unitar (p.t. 247,5...248,9°C; randament
54%).



13 $^1\text{H-NMR}$ (dmso-d₆, δ ppm, JHz): 8,93 (s, 1H, H-2); 7,89 (d, 1H, H-5, $^3J(\text{F-H}^5) = 13,3$ Hz);
7,17 (d, 1H, H-8, $^4J(\text{F-H}^5) = 3,0$ Hz); 4,57 (q, 2H, H-17, 7,1); 4,31 (m, 1H, H-22); 3,63 ÷ 3,86 (m,
15 6H, H-piperazine); 2,50 (s, 3H, H-26); 2,07 (d, 3H, H-24, 6,5); 1,42 (t, 3H, H-18, 7,1).

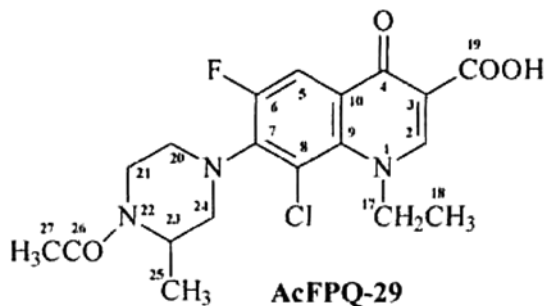
17 $^{13}\text{C-NMR}$ (dmso-d₆, δ ppm): 176,08 (C-4); 168,32 (C-25); 166,03 (C-19); 152,73 (d, C-6,
17 $J(\text{F-C}^6) = 247,5$ Hz); 148,41 (C-2); 145,76 (d, C-7, $^2J(\text{F-C}^7) = 9,9$ Hz); 137,15 (C-9); 121,47 (d,
17 C-10, $^3J(\text{F-C}^{10}) = 7,7$ Hz); 111,13 (d, C-5, $^2J(\text{F-C}^5) = 22,7$ Hz); 107,07 (C-8); 105,92 (C-3);
19 49,02 (0 piperazine); 42,31 (C-piperazine); 52,99 (C-17); 21,49 (C-26); 15,21 (C-24); 14,30
(C-18).

21 $^{19}\text{F-NMR}$ (dmso-d₆, δ ppm, JHz): - 119,56 (d, F-6, $^3J(\text{F-H}^5) = 13,3$ Hz), referința este
23 CCl_3F , cu deplasarea chimică $\delta = 0$ ppm.

23 FT-IR (solid în ATR, ν cm⁻¹): 3030 w; 2974 m; 2835 w; 1720 s; 1627 vs; 1520 m;
1472 vs; 1426 vs; 1377 m; 1348 m; 1322 s; 1281 m; 1250 m; 1125 w; 1082 m; 1040 w; 994 w;
25 967 m; 807 m; 754 m; 595m.

27 **Exemplul 7. Acidul 1-etil-6-fluoro-7-(3-metil-4-acetil-piperazinil)-8-cloro-4-oxo-1,4-**
27 **dihidro- chinolin-3-carboxilic AcFPQ-29**

29 Peste o soluție de acid 1-etil-6-fluoro-7-(3-metil-4-acetil-piperazinil)-1,4-dihidro-4-oxo-
29 chinolin-3-carboxilic (AcFPQ-27) (2,31 g; 0,006 moli) în dicloretan (400 ml), se picură, sub
agitare la temperatura camerei, clorură de sulfuri (2,48 g; 0,018 moli; 1,36 ml), după care se
31 mai agită masa de reacție încă 60 min la aceeași temperatură. Soluția de acid 1-etil-6-fluoro-7-
31 morfolinil-8-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic în dicloretan se spală cu 2 x 500 ml apă,
33 se usucă pe sulfat de sodiu anhidru, și se concentrează. Produsul brut se recristalizează din
N,N-dimetilformamidă. Se obțin 1,29 g produs pur (p.t. 262,7...264,8°C; randament 52%).



45 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{tfa}$, δ ppm, JHz): 8,97 (s, 1H, H-2); 8,01 (d, 1H, H-5, $^3J(\text{F-H}^5) =$
45 =11,8 Hz); 4,57 (q, 2H, H-17, 7,1);

47 3,80 ÷ 3,05 (m, 7H, H-piperazine); 2,36 (m, 1H, H-23); 2,21 (s, 3H, H-27); 1,46 (t, 3H,
47 H-18, 7,1); 1,41 (d, 3H, H-25, 6,4).

RO 129981B1

^{13}C -NMR (CDCl_3 + tfa, δ ppm): 176,68 (C-4); 170,55 (C-4); 166,37 (C-19); 153,82 (d, C-6, J (F-C⁶) = 256,4 Hz); 151,78 (C-2); 143,68 (d, C-7, 2J (F-C⁷) = 14,6 Hz); 136,27(C-9); 125,45 (C-8); 112,19 (d, C-5, 2J (F-C⁵) = 23,3 Hz); 109,15 (C-10); 108,43 (C-3); 55,16 (C-21); 53,78 (C-20); 50,46 (C-23); 45,41 (C-24); 50,89 (C-17); 20,49 (C-27); 16,08 (C-25); 15,29 (C-18).

FT-IR (solid în ATR, ν cm^{-1}): 3026 w; 2990 w; 2861 w; 1724 s; 1633 vs; 1616 vs; 1555 m; 1529 w; 1489 m; 1427 vs; 1387 s; 1369 s; 1336 s; 1291 m; 1252 m; 1232 s; 1212 s; 1167 m; 1119 w; 1099 m; 1042 m; 1005 m; 985 m; 918 m; 899 w; 886 m; 803 m; 740 w.

Exemplul 8. Acidul 1-etil-6-fluoro-7-(3-metil-piperazinil)-8-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic clorhidrat FPQ-29 . HCl

Se încălzește la reflux, sub agitare intensă, o soluție formată din 1,2 g de acid 1-etil-6-fluoro-7-(3-metil-4-acetil-piperazin-1-il)-8-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (AcFPQ-29) și 30 ml HCl concentrat, timp de 6 h. La finalul regimului, masa de reacție se concentrează la vid, iar reziduul obținut se recristalizează din N,N-dimetilformamidă. Se obțin 0,48 g produs (p.t. 280...283°C; randament 40%).

În scopul determinării proprietății antimicrobiene pe care o pot avea clorochinolonele, s-a recurs la metoda diluțiilor seriate, în vederea stabilirii unei concentrații minime inhibitoare (CMI) și a tipului de acțiune pe care acestea le au față de tulpini bacteriene test, frecvent întâlnite în tehnologiile farmaceutice (activitate bactericidă-CMB). S-a determinat CMI în bulion Mueller-Hinton, utilizându-se metoda microdiluțiilor. Tulpinile test față de care s-a făcut testarea sunt *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 și *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027.

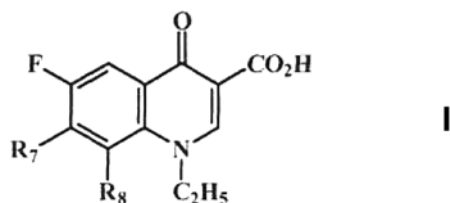
Activitatea antimicrobiană in vitro a chinolonelor

Denumire compus	Concentrație minimă inhibitoare ($\mu\text{g/ml}$)		
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027
FPQ-27	0,125	1,00	1,00
AcFPQ-27	2,56	-	-
FPQ-30	0,32	1,28	1,28
FPQ-32	1,00	8,00	8m08,000
FPQ-33	0,32	0,32	1,28

Dintre compușii testați, compușii: FPQ-27, FPQ-30 și FPQ-33 prezintă activitate antibacteriană mai intensă față de tulpinile test față de care s-a făcut testarea.

Revendicări

1. Derivați chinolonici, cu formula generală I



caracterizați prin aceea că:

- R₇ este 3-metil-piperidinil, piperidinil, pirolidinil, 3-metil-piperazinil, iar R₈ este un atom de hidrogen sau clor;

- R₇ este 3-metil-4-acetil-piperazinil, iar R₈ este un atom de hidrogen.

2. Derivat chinolonic, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este acidul 1-etil-6-fluoro-7-(3-metil-piperidinil)-8-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic.

3. Derivat chinolonic, conform revendicării, **caracterizat prin aceea că** este acidul 1-etil-6-fluoro-7-piperidinil-8-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic.

4. Derivat chinolonic, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este acidul 1-etil-6-fluoro-7-pirolidinil-8-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic.

5. Procedeu de preparare a derivaților chinolonici, definiți în revendicarea 1, în care R₇ este 3-metil-piperazinil, iar R₈ este un atom clor, **caracterizat prin aceea că** are loc prin succesiunea etapelor:

a) protejarea atomului de azot piperazinic prin reacția de acilare cu clorură de acetil, în mediu de acid acetic, timp de 4 h la reflux, a derivatului chinolonic definit în revendicarea 1, în care R₇ este 3-metil-piperazinil, iar R₈ este un atom de hidrogen;

b) reacția de clorurare cu clorură de sulfură, în mediu de diclormetan la temperatura camerei, a derivatului chinolonic definit în revendicarea 1, în care R₇ este 4-acetil-3-metil-piperazinil, iar R₈ este un atom de hidrogen;

c) hidroliza în mediu de acid clorhidric concentrat la fierbere, timp de 6 h, a derivatului chinolonic definit în revendicarea 1, în care R₇ este 4-acetil-3-metil-piperazinil, iar R₈ este un atom de clor.

