



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

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

(22) Data de depozit: **07.12.2011**

(41) Data publicării cererii:
30.01.2015 BOPI nr. **1/2015**

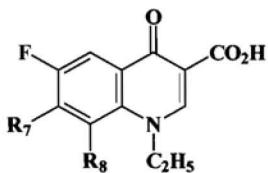
(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE
CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF,
CALEA VITAN NR.112, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO

(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 COMPUȘI CU STRUCTURĂ CHINOLONICĂ CU ACTIVITATE ANTIMICROBIANĂ ȘI PROCEDEUL DE PREPARARE A ACESTORA**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la derivați cu structura chinolonică cu activitate antimicrobiană, și la un procedeu pentru obținerea acestora. Derivații conform invenției au formula



în care R₇ este 3-metil-piperidinil, piperidinil, pirolidinil,

3-metil-piperazinil sau 3-metil-4-acetyl-piperazinil, iar R₈ este un atom de hidrogen sau clor. Procedeul conform invenției constă în etapele succesive de protejare a atomului de azot piperazinic a derivatului chinolonic în care R₇ este 3-metil-piperazinil iar R₈ este hidrogen, reacția de clorurare a derivatului chinolonic în care R₇ este 4-acetyl-3-metil-piperazinil iar R₈ este hidrogen, și hidroliza în mediu de acid clorhidric concentrat a derivatului chinolonic în care R₇ este 4-acetyl-3-metil-piperazinil, iar R₈ este un atom de clor.

Revendicări: 5

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conjunite în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



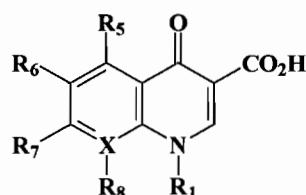
36

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENTII SI MARCI
Cerere de brevet de inventie
Nr. 2011 01346
Data depozit ... 17.12.2011...

Noi compusi cu structura chinolonica cu activitate antimicrobiana si procedeul de preparare al acestora

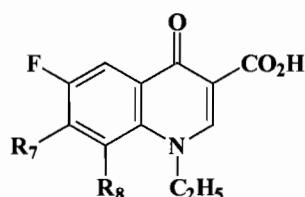
Prezenta inventie se refera la derivati cu structura chinolonica cu activitate antimicrobiana si la procedee de preparare al lor.

Se cunosc dervatii substituti ai acizilor chinolin-3-carboxilici definiti prin structura generala :



in care substituentii au diferite semnificatii, care prezinta activitate antibacteriana atat impotriva bacteriilor gram-poitive cat si 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];[EP0235762]

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



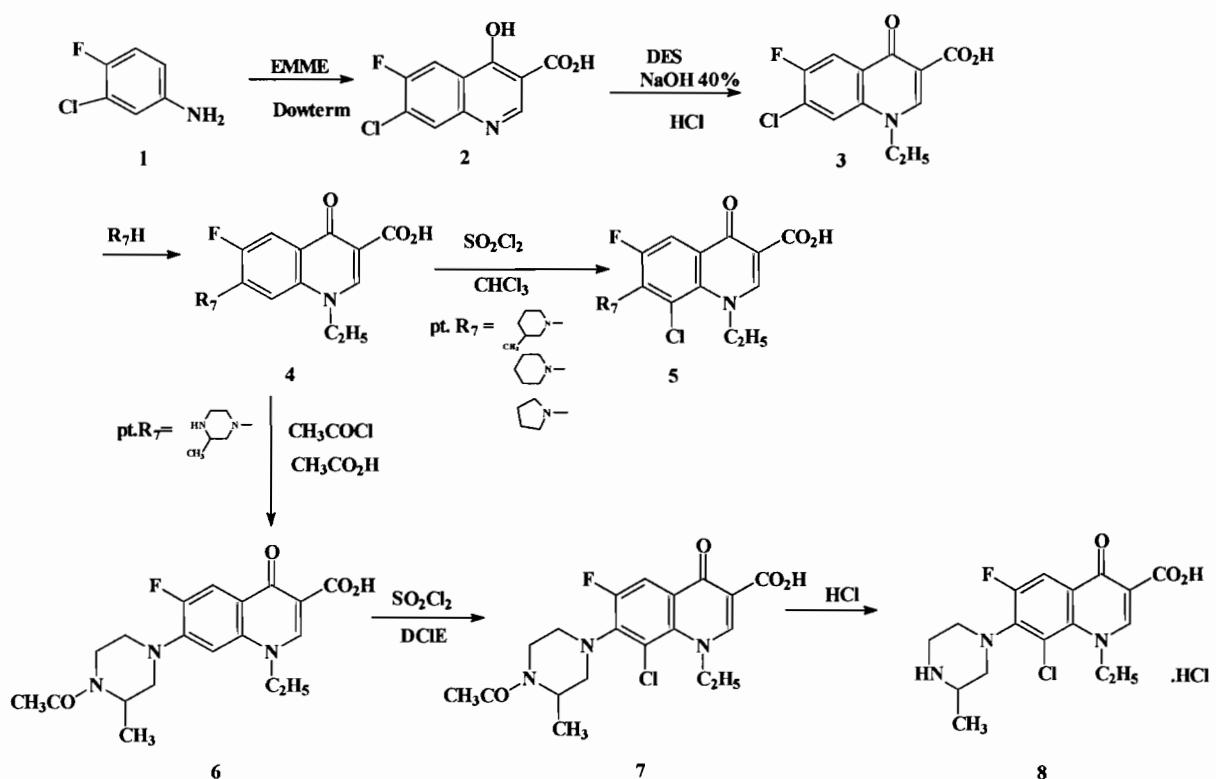
I

in care : R₇ este 3-metil-piperidinil, piperidinil, pirolidinil, 3-metil-piperazinil sau 3-metil-4-acetil-piperazinil iar R₈ este un atom de hidrogen sau clor.

Acesti derivati se prepara prin metoda Gould-Jacobs – Schema de Reactie Nr.1. Aceasta metoda consta in reactia de condensare a 3-fluoro-4-cloroanilinei (1) cu etoximetilenmalonatul de etil la temperatura de 130°C, timp de 1,5 ore si cicлизarea anilinometilenmalonatului obtinut in dowterm la 240-250°C, timp de 45 minute. Intermediarul (2) (esterul etilic al acidului 6-fluoro-7-cloro-4-hidroxi-chinolin-3carboxilic) este supus in continuare reactiei de alchilare cu dietil sulfat, in prezenta unei solutii de hidroxid de sodiu 40%. Prin acidularea solutiei obtinute, cu acid clorhidric se obtine intermediarul cheie : acidul etil-6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (3), care in urma unor reactii de substitutie regiospecifica a clorului din pozitia 7 conduce la compusii (4). In continuare are loc introducerea clorului in pozitia 8 a nucleului chinolonic. La compusii (4) (la care R₇ este 3-metil-piperidinil, 4-metil-piperidinil, piperidinil, pirolidinil sau morfolinil, iar R₈ este hidrogen), clorurarea are loc printr-o reactie de substitutie nucleofila, utilizand drept agent de clorurare, clorura de sulfuril, in mediu de cloroform la temperatura camerei. Pentru compusul (4) la care R₇ este 3-metil-piperazinil, R₈ este hidrogen, are loc mai intai reactia de protejare a atomului de azot piperazinic, printr-o reactie de acilare cu clorura de acetil, in prezenta de acid acetic. Reactia de clorurare cu clorura

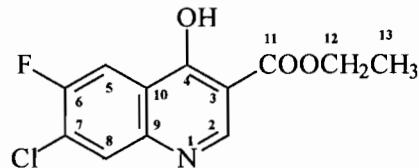
de sulfuril a compusului N-acilat (6) se realizeaza in mediu de dicloretan la temperatura camerei. Compusul (8) se obtine printr-o reactie de hidroliza in prezenta acidului clorhidric concentrat a compusului (7).

Schema de reactii Nr.1



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

Solutia formata din 0,5 moli 3-cloro-anilina (72,78 g) si 0,5 moli etoximetilenmalonatul de etil (110,32 g) se incalzeste timp de 1,5 ore, sub agitare, la temperatura de 130°C, cu indepartarea concomitenta a alcoolului etilic rezultat in urma reactiei de condensare. [(3-cloro-4-fluoro-anilino)-metilen]-malonatul de dietil rezultat, fara a fi separat din masa de reactie, se toarna peste peste Dowterm (250 ml) incalzit la 245°C. Se incalzeste amestecul de reactie, sub agitare intensa, timp de 45 de minute, la temperatura mentionata mai sus, cand are loc si indepartarea alcoolului etilic rezultat in urma reactiei de condensare. Se raceste la 20°C si se filtreaza precipitatul format, care se spala cu acetona si se usuca..Se obtin 107,8 g ester etilic al acidului 6-fluoro-7-cloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic(p.t.= 308-311 °C; randamentul global = 80%).



QE

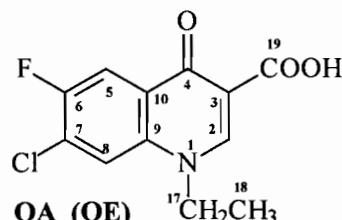
¹H-RMN(dmso-d₆, δ ppm, J Hz): 8.63(s, 1H, H-2); 7.97(d, 1H, H-5, ³J(¹⁹F-¹H)=9.6 Hz); 7.87(d, 1H, H-8, ⁴J(¹⁹F-¹H)=6.3 Hz); 4.23(q, 2H, H-12, 7.1); 1.28(t, 3H, H-13, 7.1).

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

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

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

0,03 Moli de dietilsulfat (DES) se adauga la un amestec format din 5,39 g (0,02 moli) QE si 108 g 40% hidroxid de sodiu. Amestecul se agita la 20⁰C timp da 30 min. Si apoi la 100⁰C timp de 30 min. Se mai adauga inca 0,03 moli de dietilsulfat si se agita in continuare inca o ora. Se raceste masa de reactie la 20⁰C, se filtreaza si se spala cu apa. Se usuca si se purifica din N,N-dimetilformamida. Se obtin 3,3 g acid QA(p.t. 278,5-281,5⁰C, randament reactie +purificare 61%).



¹H-NMR(dmso-d₆, δ ppm, J Hz): 9.05(s, 1H, H-2); 8.41(d, 1H, H-8, ³J(¹⁹F-¹H)=6.0 Hz); 8.14(d, 1H, H-5, ⁴J(¹⁹F-¹H)=7.4 Hz); 4.60(q, 2H, H-17, 7.1); 1.39(t, 3H, H-18, 7.1).

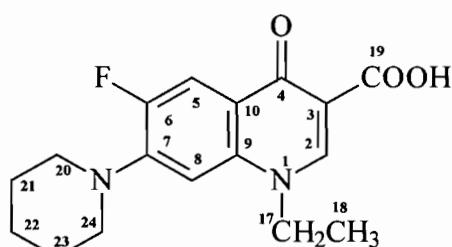
¹³C-NMR(dmso-d₆, δ ppm): 176.49(C-4); 165.52(C-19); 154.91(d, C-6, ³J(¹⁹F-¹³C)=247.6 Hz); 149.76(C-2); 136.24(Cq); 127.46(d, C-7, ³J(¹⁹F-¹³C)=19.7Hz); 125.98(Cq); 121.06(C-8); 111.98(d, C-5, ³J(¹⁹F-¹H)=22.7 Hz); 107.89(Cq); 49.42(C-17); 14.60(C-18).

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

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

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), piperidina (4,25 g, 0,05 moli; 5 ml) si N,N-dimetilformamida (30 ml) se incalzeste sub agitare energica timp de 5 ore la 110-120⁰C. Sfarsitul regimului de reactie este

pus in evidenta prin cromatografie in strat subtire:sistem de eluare: tetrahidrofuran :dioxan:amoniac conc. : 20:60:30 (v/v/v), suport Silica gel 60F 254(s-a urmarit disparitia spotului cracteristic acidului 1-etil-6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic. Masa de reactie este transvazata in instalatia de distilare la vid pentru indepartarea solventului si a excesului de piperidina. Reziduul se dizolva intr-o solutie 2N de NaOH, prin incalzire la 60°C. Solutia rezultata se decoloreaza si se filtreaza, si dupa racire se aduce la pH 7 cu o solutie 10 % de acid acitic. Precipitatul format se filtreaza si se spala cu apa. Dupa recristalizare din dimetilformamida se obtin 1,9 g produs pur (p.t. = 202,4-204,4°C; randament reactie + purificare 60 %).



FPQ-32

¹H-NMR(dmso-d6, δ ppm, J Hz): 8.91(s, 1H, H-2); 7.83(d, 1H, H-5, ³J(F-H)=13.5 Hz); 7.12(d, 1H, H-8, ⁴J(F-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).

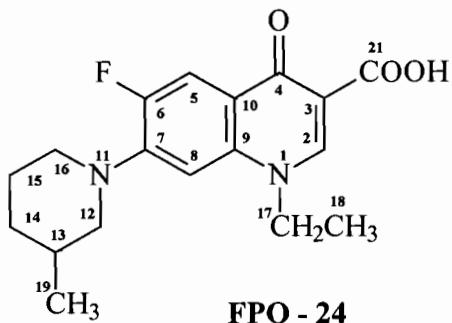
¹³C-NMR(dmso-d6, δ ppm): 176.01(C-4); 166.01(C-19); 152.84(q, C-6, J(F-C⁶)=248.2 Hz); 148.23(C-2); 146.12(d, C-7, J(F-C⁷)=9.5 Hz); 137.17(C-9); 118.75(d, C-10, J(F-C⁷)=8.1 Hz); 110.93(d, C-5, J(F-C⁵)=22.7 Hz); 106.90(C-3); 105.49(C-8); 50.63(d, C-20, C-24, ⁴J(F-C²⁰)=⁴J(F-C²⁴)=4.4 Hz); 48.91(C-17); 25.27(C-21, C-23); 23.54(C-22); 14.21(C-18).

Surprinzătoare apariția cuplajului ⁴J(F-C²⁰) de 4.4 Hz. Acest fapt s-a remarcat și în alți compuși cu radical piperidinil sau piperazinil.

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

Prin acelasi procedeu au fost preparati urmatorii compusi :

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 reactie :dimetilformamida, temperatura de reactie 110°C, timp reactie 5 ore, p.t. = 188,1-189,4°C, randament reactie + purificare 58%)

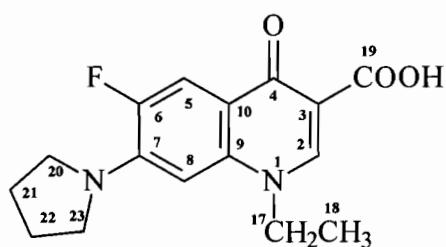


¹H-NMR(dmso-d6, δ ppm, J Hz): 8.90(s, 1H, H-2); 7.82(d, 1H, H-5, 13.4); 7.10(d, 1H, H-8, 7.4); 4.55(q, 2H, H-17, 6.9); 3.57(tl, 2H, sist. AB, H-12A, H-16A, 9.0); 2.50÷2.87(m, 2H, sist. AB, H-12B, H-16B); 1.83÷1.56(m, 4H, H-14, H-15); 1.40(t, 3H, H-18, 6.9); 1.11(m, 1H, H-13); 0.93(d, 3H, H-19, 6.1).

¹³C-NMR(dmso-d6, 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 in 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 : acid 1-etyl-7-cloro-7-pirolidinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (FPQ-35) (raport molar acid chinolin carboxilic-heterociclu 1:5, temperatura de reactie 70-80°C, mediu de reactie: dimetilformamida, timp reactie 5 ore, p.t. = 336,6-337,9°C, randament reactie + purificare 50 %)



FPQ-35

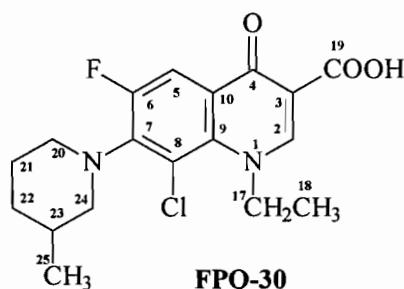
¹H-NMR(CDCl₃+tfa, δ ppm, J Hz): 8.96(s, 1H, H-2); 7.95(d, 1H, H-5, $^3J(\text{F}-\text{H}^5)=13.5$ Hz); 6.60(d, 1H, H-8, $^3J(\text{F}-\text{H}^5)=12.3$ Hz 6.9); 4.57(q, 2H, H-17, 7.1); 3.76(m, 4H, H-20, H-23); 2.13(m, 4H, H-21, H-22); 1.65(t, 3H, H-18, 7.1).

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, ²*J*(F-C⁷)=12.0 Hz); 139.65(C-9); 120.43(C-3); 111.06(d, C-5, ²*J*(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, ⁴*J*(F-C¹⁰)=6.5 Hz); 25.42(C-21, C-22); 13.79(C-18).

FT-IR(solid in ATR, ν cm⁻¹): 3044m; 2976m; 2902m; 2852m; 1702s; 1629vs; 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 solutie 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) in cloroform (550 ml), se picura, sub agitare la temperatura camerei, clorura de sulfuril (4,27 g; 0,03 moli; 2,56 ml), dupa care, se mai agita masa de reactie inca 30 minute la aceeasi temperatura. Solutia cloroformica de acid 1-etil-6-fluoro-7-morfolinil-8-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic se spala cu 2x200 ml apa, se usuca pe sulfat de sodiu anhidru, si se concentreaza. Peste reziduu se adauga 50 ml metanol pentru precipitarea produsului .Se obtin 1,43 g produs pur (p.t. ⁰ 148-150°C; randament – 40%).



¹H-NMR(dmso-d6, δ ppm, *J* Hz): 8.89(s, 1H, H-2); 7.94(d, 1H, H-5, ³*J*(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).

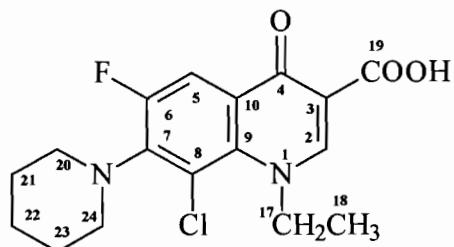
¹³C-NMR(dmso-d6, δ ppm): 175.87(C-4); 165.20(C-19); 155.79(d, C-6, *J*(F-C⁶)=250.1 Hz); 152.36(C-2); 144.32(d, C-7, ²*J*(F-C⁷)=13.9 Hz); 136.40(C-9); 122.97(d, C-10, ³*J*(F-C¹⁰)=7.7 Hz); 118.89(C-8); 110.72(d, C-5, ²*J*(F-C⁵)=23.4 Hz); 107.66(C-3); 58.67(C-24); 52.99(C-17); 51.54(C-20); 31.99(C-21 or 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, *J* Hz): -117.31(d, F-6, ³*J*(F-H⁵)=11.9 Hz).referinta este CCl₃F cu deplasarea chimică δ = 0 ppm

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

Prin acelasi procedeu au fost preparati urmatorii compusi :

Exemplul 4a : acid 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%)

**FPQ-33**

¹H-NMR(dmso-d6, δ ppm, J Hz): 8.89(s, 1H, H-2); 7.97(d, 1H, H-5, ³J(F-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).

¹³C-NMR(dmso-d6, δ ppm): 175.91(C-4); 165.20(C-19); 155.90(d, C-6, ³J(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).

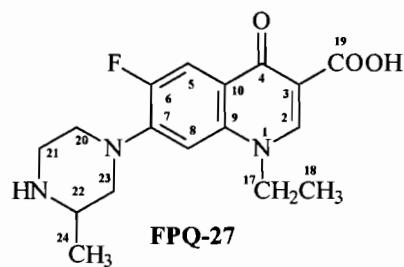
¹⁹F-NMR(dmso-d6, δ ppm, J Hz): -119.49(d, F-6, ³J(F-H⁵)=12.0 Hz). referință este CCl₃F cu deplasarea chimică δ = 0 ppm

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

Exemplul 4b : acid 1-etyl-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%)

Exemplul 5 :acidul 1-etyl-6-fluoro-7-(3-metil-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic FPQ-27

Un amestec format din 0,01 moli acid 1-etyl-6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (2,7 g), 0,05 moli 2-metil-piperazina (5 g) si DMSO (50 ml) se incalzeste sub agitare energica timp de 3 ore la 120-130°C. La sfarsitul regimului masa de reactie se raceste sub agitare si apoi se distila la vid. Rreziduul obtinut se dizolva intr-o solutie de acid acetic 10%. Dupa filtrare solutia obtinuta se aduce la pH 7,5 cu o solutie de hidroxid de sodiu 2N. Precipitatul format se filtreaza, se spala cu apa si dupa uscare se recristalizeaza din N,N-DMF. Se obtin 2,15 g produs pur (p.t. = 177,6-180,6°C; randament reactie + purificare 65 %).



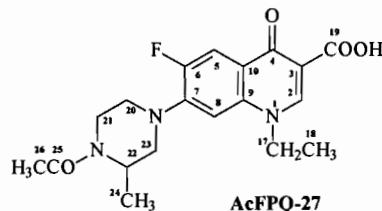
¹H-NMR(dmso-d6, δ ppm, J Hz): 8.90(s, 1H, H-2); 7.83(d, 1H, H-6, ³J(F-H⁶)=13.7 Hz); 7.10(d, 1H, H-8, ⁴J(F-H⁸)=7.2 Hz); 4.57(q, 2H, H-17, 7.1); 3.55(bs, 1H, H-20A, sist. AB); 3.53(bs, 1H, H-23A, sist. AB); 2.90(m, 2H, H-22, H-20B); 2.55(m, 1H, H-23B, sist. AB); 1.43(t, 3H, H-18, 7.1); 1.06(d, 3H, H-24, 6.3).

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, ²J(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).

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

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

Peste o solutie de acid 1-etil-6-fluoro-7-(3-metil-piperazinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (FPQ-27) (1,95g ; 0,0068 moli) in acid acetic glacial (24 ml), se picura, sub agitare la temperatura camerei, clorura de acetil (12 ml), dupa care, se mentine masa de reactie la reflux timp de 4 ore. La finalul regimului de reactie, se raceste masa de reactie si se toarna peste 200 ml apa. Se filtreaza precipitatul format, se spala cu apa, si dupa uscare se recristalizeaza din DMF. Se obtin 1,20 g produs pur, spot cromatografic unitar; p.t.⁰ 247,5-248,9⁰C; randament -54 %.



¹H-NMR(dmso-d6, δ ppm, J Hz): 8.93(s, 1H, H-2); 7.89(d, 1H, H-5, ³J(F-H⁵)=13.3 Hz); 7.17(d, 1H, H-8, ⁴J(F-H⁸)=3.0 Hz); 4.57(q, 2H, H-17, 7.1); 4.31(m, 1H, H-22); 3.63÷3.86(nl, 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).

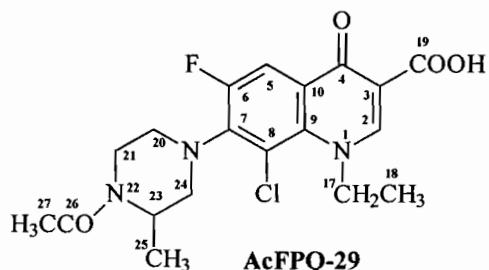
¹³C-NMR(dmso-d6, δ ppm): 176.08(C-4); 168.32(C-25); 166.03(C-19); 152.73(d, C-6, J(F-C⁶)=247.5 Hz); 148.41(C-2); 145.76(d, C-7, ²J(F-C⁷)=9.9 Hz); 137.15(C-9); 121.47(d, C-10, ³J(F-C¹⁰)=7.7 Hz); 111.13(d, C-5, ²J(F-C⁵)=22.7 Hz); 107.07(C-8); 105.92(C-3); 49.02(C-piperazine); 42.31(C-piperazine); 52.99(C-17); 21.49(C-26); 15.21(C-24); 14.30(C-18).

¹⁹F-NMR(dmso-d6, δ ppm, J Hz): -119.56(d, F-6, ³J(F-H⁵)=13.3 Hz). referinta este CCl₃F cu deplasarea chimica δ = 0 ppm

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

Exemplul 7: acidul 1-etil-6-fluoro-7-(3-metil-4-acetil-piperazinil)-8-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic AcFPQ-29

Peste o solutie de acid 1-etil-6-fluoro-7-(3-metil-4-acetil-piperazinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (AcFPQ-27) (2,31 g ; 0,006 moli) in dicloretan (400 ml), se picura, sub agitare la temperatura camerei, clorura de sulfuril (2,48 g; 0,018 moli; 1,36 ml), dupa care, se mai agita masa de reactie inca 60 minute la aceeasi temperatura. Solutia de acid 1-etil-6-fluoro-7-morfolinil-8-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic in dicloretan se spala cu 2x500 ml apa, se usuca pe sulfat de sodiu anhidru, si se concentreaza. Produsul brut se recristalizeaza din N,N-dimetilformamida .Se obtin 1,29 g produs pur (p.t.⁰ 262,7-264,8⁰C; randament – 52%).



¹H-NMR(CDCl₃+tfa, δ ppm, J Hz): 8.97(s, 1H, H-2); 8.01(d, 1H, H-5, ³J(F-H⁵)=11.8 Hz); 4.57(q, 2H, H-17, 7.1);

3.80÷3.05(m, 7H, H-piperazine); 2.36(m, 1H, H-23); 2.21(s, 3H, H-27); 1.46(t, 3H, H-18, 7.1); 1.41(d, 3H, H-25, 6.4).

¹³C-NMR(CDCl₃+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 in ATR, v cm⁻¹): 3026w; 2990w; 2861w; 1724s; 1633vs; 1616vs; 1555m; 1529w; 1489m; 1427vs; 1387s; 1369s; 1336s; 1291m; 1252m; 1232s; 1212s; 1167m; 1119w; 1099m; 1042m; 1005m; 985m; 918m; 899w; 886m; 803m; 740w.

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 incalzeste la reflux, sub agitare intensa o solutie formata din 1,2 g de acidul 1-etil-6-fluoro-7-(3-metil-4-acetil-piperazin-1-il)-8-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (AcFPQ-29) si 30 ml HCl conc, timp de 6 ore. La finalul regimului, masa de reactie se concentreaza la vid, iar reziduul obtinut se recristalizeaza din N,N-dimetilformamida. Se obtin 0,48 g produs ((p.t.⁰ 280-283⁰C; randament –40 %).

In scopul determinarii proprietati antimicrobiene pe care o pot avea clorochinolonele , s-a recurs la metoda dilutiilor seriate in vederea stabilirii unei concentratii minime inhibitorii (CMI) si a tipului de de actiune pe care acestea le au fata de tulpini bacteriene test, frecvent intalnite in tehnologiile farmaceutice (activitate bactericida-CMB).S-a determinat CMI in bulion Mueller-Hinton, utilizandu-se metoda microdilutiilor. Tulpinile test față de care s-a făcut testarea sunt *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 si *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027.

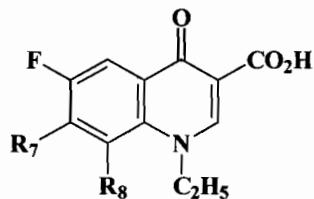
Tabel : Activitatea antimicrobiana „in vitro” a chinolonelor

Denumire compus	Concentratie minima inhibitorie (µg/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	8,00
FPQ-33	0,32	0,32	1,28

Dintre compușii testați, compusii: FPQ-27, FPQ-30 și FPQ-33 prezinta activitate antibacteriană mai intensa față de *tulpinile test* fata de care s-a facut testarea.

REVENDICARI

1. Derivatii chinolonici, cu formula generala I



I

caracterizati prin aceea ca in care : in care : R₇ este 3-metil-piperidinil, piperidinil, pirolidinil, 3-metil-piperazinil sau 3-metil-4-acetil-piperazinil iar R₈ este un atom de hidrogen sau clor.

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

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

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

5. Procedeu de preparare a derivatilor chinolonici, definiti in revendicarea 1, in care R₇ este 3-metil-piperazinil iar R₈ este un atom clor, **caracterizat prin aceea ca**, are loc prin succesiunea etapelor:

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

b) reactia de clorurare cu clorura de sulfuri, in mediu de diclorometan la temperatura camerei a derivatului chinolonic definit in revendicarea 1, in care R₇ este 4-acetil-3-metil-piperazinil iar R₈ este un atom de hidrogen;

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