



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 01345**

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

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/01/2017** BOPI nr. **1/2017**

(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:
EP 0287951 B1

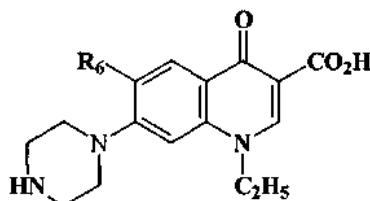
(54) **NOI 6,8-DICLOROCHINOLONE CU ACTIVITATE
ANTIMICROBIANĂ ȘI PROCEDEUL DE PREPARARE
A ACESTORA**



RO 129982 B1

1 Prezenta invenție se referă la derivați 6,8-diclorochinolonici cu activitate
antimicrobiană, și la procedee de preparare a acestora.

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

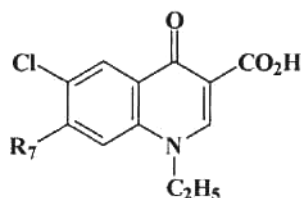


11

13 în care substituenții au diferite semnificații, ce 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**].

15

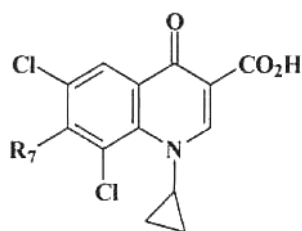
17 Se cunosc, de asemenea, derivații substituiți ai acizilor chinolin-3-carboxilici definiți
prin structura generală:



25

27 în care substituenții au semnificații bine definite, și prezintă activitate antibacteriană
[**DE 2840910**].

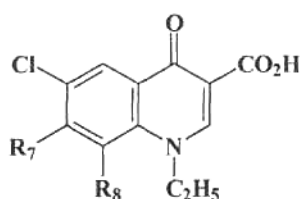
29 Se cunosc, de asemenea, derivații substituiți ai acizilor chinolin-3-carboxilici definiți
prin structura generală:



37

39 în care substituenții au semnificații bine definite, și prezintă activitate antibacteriană [**Yun Xun Yang, Hui Yuan Guo, Chinese Chemical Letters, 2007, 18, 1479-1482**].

41 Prezenta invenție lărgeste gama derivaților cu activitate antimicrobiană cu noi com-
puși care corespund formulei generale I:

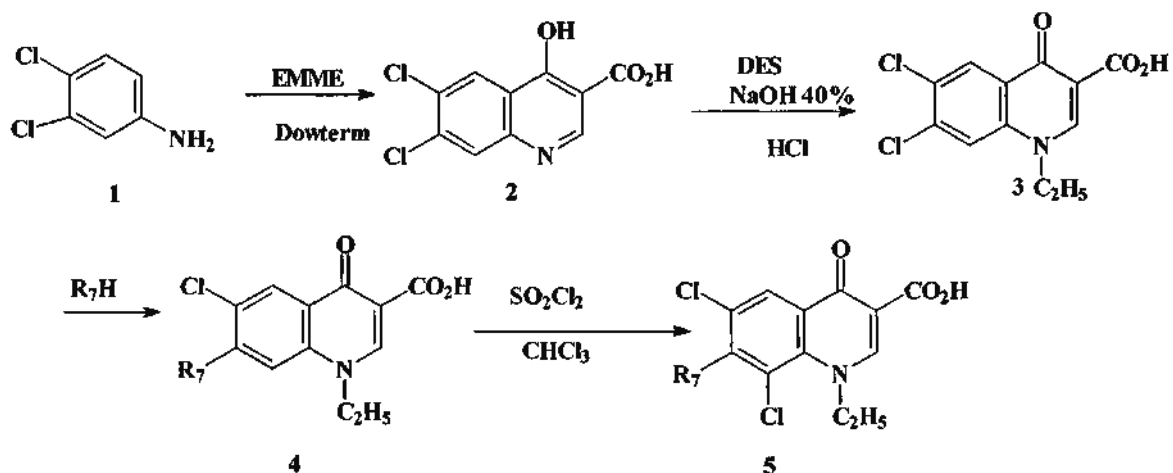


I

RO 129982 B1

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

Acești derivați se prepară prin metoda Gould-Jacobs - schema de reacție 1.

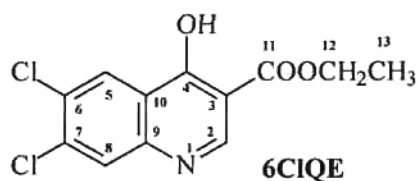


Această metodă constă în reacția de condensare a 3,4-dicloroanilinei (1) cu etoximetilenmalonatul de etil la temperatura de 130°C, timp de 1,5 h, și ciclizarea anilinometilenmalonatului obținut în dowterm la 240...250°C, timp de 45 min. Intermediarul (2) (esterul etilic al acidului 6,7-dicloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic) 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-6,7-dicloro-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 chinolonic, printr-o reacție de substituție nucleofilă, utilizând drept agent de clorurare clorura de sulfură, în mediu de cloroform la temperatura camerei.

Exemplul 1

Sinteza esterului etilic al acidului 6,7-dicloro-4-hidroxi chinolin-3-carboxilic - 6ClQE

Soluția formată din 3,4-dicloro-anilină (63,35 g; 0,387 moli) și etoximetilen malonatul de etil (EMME) (85,39 g, 0,387 moli) 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; [(3,4-dicloro-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 105 g ester etilic al acidului 6,7-dicloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic (p.t. 310...315°C; randamentul global 87%).



¹H-RMN (dms_o-d₆, δ ppm, JHz): 8,63 (s, 1H, H-2); 8,23 (s, 1H, H-5(8)); 7,88 (s, 1H, H-8(5)); 4,22 (q, 2H, H-12, 7,1); 1,28 (t, 3H, H-13, 7,1).

RO 129982 B1

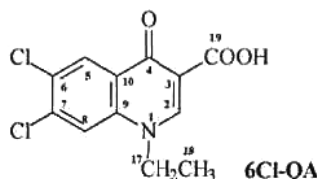
1 FT-IR(solid în ATR, ν cm^{-1}): 3142 m; 3088 s; 1693 vs; 1604 s; 1546 m; 1516 s;
1447 m; 1378 m; 1359 w; 1331 w; 1294 m; 1266 w; 1187 m; 1122 m; 1108 m; 1028 w;
3 966 w; 909 w; 888 w; 860 w; 827 w; 800 m; 756 w; 679 w; 647 w; 620 w.

Puritate ~ 80%. Amestec cu 5,6-DiClIQE.

5 Exemplul 2

Sinteza acidului 1-etil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic - 6ClQA

7 0,03 moli de dietilsulfat (DES) se adaugă la un amestec format din 5,72 g (0,02 moli)
9 ester etilic al acidului 6,7-dicloro-4-hidroxi chinolin-3-carboxilic și 108 g 40% hidroxid de
11 sodiu. Amestecul se agită la 20°C, timp de 30 min, și apoi la 100°C, timp de 30 min. Se mai
13 adaugă încă 0,03 moli de dietilsulfat (DES) și se agită în continuare încă o oră. Se răcește
15 masa de reacție la 20°C, se filtrează și se spală cu apă. Se usucă și se purifică din N,N-di-
17 metilformamidă. Se obțin 3,49 g acid 1-etil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic
(p.t. 294,8...296,7°C, randament reacție + purificare 61%).



21 $^1\text{H-NMR}$ (dms o-d_6 , δ ppm, JHz): 9,06 (s, 1H, H-2); 8,42 (s, 1H, H-5); 8,41 (s, 1H, H-8);
4,59 (q, 2H, H-17, 7,1); 1,39 (t, 3H, H-18, 7,1).

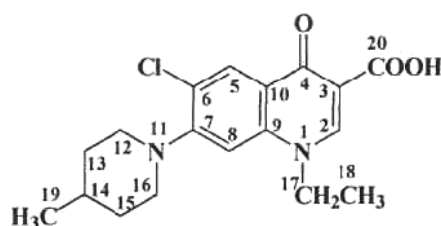
23 $^{13}\text{C-NMR}$ (dms o-d_6 , δ ppm): 176,31 (C-19); 165,47 (C-4); 150,33 (C-2); 138,46 (Cq);
137,51 (Cq); 129,59 (Cq); 127,11 (CH); 125,57 (Cq); 120,55 (CH); 108,61 (Cq); 49,36 (C-17);
14,61 (C-18).

25 FT-IR (solid în ATR, ν cm^{-1}): 3094 w; 3038 w; 2990 w; 1715 s; 1599 vs; 1547 m;
1526 m; 1486 m; 1456 vs; 1437 vs; 1382 s; 1300 m; 1258 m; 1219 s; 1147 m; 1122 m;
27 1090 m; 973 m; 936 s; 909 m; 864 m; 805 m; 771 w; 752 w; 688 w; 666 m; 541 w.

29 Exemplul 3

Sinteza acidului 1-etil-6-cloro-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic - PQ 80

31 Un amestec format din acid 1-etil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic
33 (6ClQA) (5,72 g, 0,02 moli), 4-metil-piperidină (9,9 g, 0,1 moli; 12,05 ml) și N,N-dimetilform-
35 amidă (60 ml) se încălzește sub agitare energetică timp de 8 h la 110...120°C. Sfârșitul
37 regimului de reacție este pus în evidență prin cromatografie în strat subțire: sistem de eluare:
39 tetrahidrofuran:dioxan:amoniac concentrat: 20:60:30 (v/v/v), suport Silica gel 60F 254 (s-a
41 urmărit dispariția spotului caracteristic acidului 1-etil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-
43 carboxilic). Masa de reacție este transvazată în instalația de distilare la vid, pentru
45 îndepărtarea solventului și a excesului de 4-metil-piperidină. Reziduul se dizolvă într-o soluție
47 2N de NaOH, prin încălzire la 60°C. Soluția rezultată se decolorează și se filtrează, și, după
49 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 dimetilformamidă se obțin 5 g produs pur (p.t.
= 262,5...264,5°C; randament reacție + purificare 70%).



PQ 80

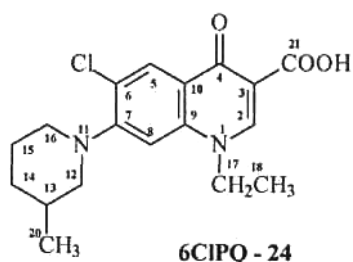
RO 129982 B1

$^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 : δ = 1,02 (3H, CH_3 piperidină); 1,49 (3H, CH_3 etil); 1,55-1,9 (5H, CH și CH_2 din piperidină); 2,78 și 3,62 (fiecare 2H, CH_2 -piperidină) 4,35 (2H, CH_2 etil); 6,95 (1H, CH arom.); 8,39 (1H, CH arom.); 8,67 (1H, CH arom.).

Prin același procedeu au fost preparați următorii compuși:

Exemplul 3a

Acidul 1-etil-6-cloro-7-(3-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6CIPQ-24) (raport molar acid chinolin carboxilic-heterociclu 1:5, mediu de reacție: dimetilformamidă, temperatura de reacție 110°C , timp de reacție 5,5 h, p.t. = $216,2\dots 218,4^\circ\text{C}$, randament reacție + purificare 58%).



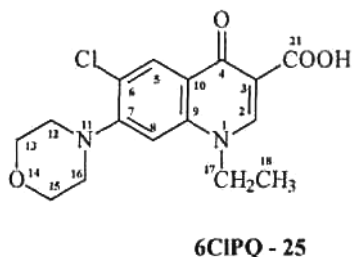
$^1\text{H-NMR}$ (dms o-d_6 , δ ppm, JHz): 9,00 (s, 1H, H-2); 8,22 (s, 1H, H-5); 7,30 (s, 1H, H-8); 3,42 (m, 4H, H-12-16); 2,83 (m, 1H, H-15); 1,81 (m, 3H, H-14-15); 1,47 (t, 3H, H-18, 7,3); 1,17 (q, 1H, H-13, 6,4); 1,00 (d, 3H, H-20, 6,4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (dms o-d_6 , δ ppm, JHz): 175,60 (C-4); 166,11 (C-21); 154,98 (Cq); 149,31 (C-2); 139,85 (Cq); 127,79 (C-5); 127,16 (Cq); 121,20 (Cq); 108,51 (Cq); 108,40 (C-8); 59,00 (C-12); 51,98 (C-17); 49,36 (C-16); 32,58 (C-15); 31,19 (C-13); 25,25 (C-14); 19,30 (C-20); 14,61 (C-18).

FT-IR (solid în ATR, ν cm^{-1}): 3037; 2958; 2927; 2849; 2807; 2722; 1715; 1609; 1535; 1512; 1449; 1385; 1359; 1301; 1269; 1243; 1203; 1117; 1086; 1022; 976; 924; 897; 852; 806; 753; 714; 680; 620; 553; 493; 436.

Exemplul 3b

Acidul 1-etil-6-cloro-7-morfolinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6CIPQ-25) (raport molar acid chinolin carboxilic-heterociclu 1:5, temperatura de reacție 110°C , mediu de reacție: dimetilsulfoxid, timp de reacție 6 h, p.t. = $267,1\dots 269,2^\circ\text{C}$, randament reacție + purificare 80%).



$^1\text{H-NMR}$ (dms o-d_6 , δ ppm, JHz): 9,02 (s, 1H, H-2); 8,27 (s, 1H, H-5); 7,36 (s, 1H, H-8); 4,64 (q, 2H, H-17, 7.1); 3,85 (m, sist. A_2B_2 , 4H, H-13-15); 3,28 (m, sist. A_2B_2 , 4H, H-12-16); 1,46 (t, 3H, H-18, 7,1).

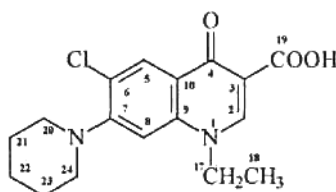
$^{13}\text{C-NMR}$ (dms o-d_6 , δ ppm): 175,61 (C-4); 165,34 (C-21); 153,01 (Cq); 148,89 (CH-2); 138,72 (Cq); 126,90 (C-5); 125,91 (Cq); 120,66 (Cq); 107,86 (C-8); 65,67 (C-13-15); 50,53 (C-12-16); 48,55 (C-17); 13,89 (C-18).

FT-IR (solid în ATR, ν cm^{-1}): 3035; 2971; 2947; 2904; 2865; 1724; 1609; 1514; 1466; 1438; 1384; 1337; 1294; 1237; 1191; 1111; 1062; 995; 950; 912; 865; 842; 805; 750; 713; 686; 625; 552; 490; 453; 426.

RO 129982 B1

1 Exemplul 3c

Acidul 1-etil-6-cloro-7-piperidinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6CIPQ-32)
(raport molar acid chinolin carboxilic-heterociclu 1:5, temperatura de reacție 110°C, mediu
de reacție dimetilformamidă, timp de reacție 8 h, p.t. = 234,4...236,4 randament reacție +
purificare 53%).



6CIPQ-32

13

¹H-NMR (dmso-d₆, δ ppm, JHz): 8,97 (s, 1H, H-2); 8,20 (s, 1H, H-5); 7,28 (s, 1H, H-8);
4,58 (q, 2H, H-17, 7.1); 3,18 (m, 4H, 2H-20, 2H-24); 1,72 (bs, 4H, 2H-21, 2H-23); 1,62 (bs,
2H, H-22); 1,42 (t, 3H, H-18, 7,1).

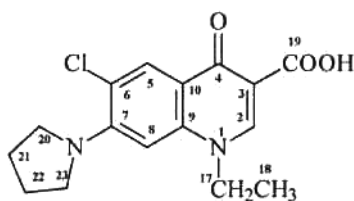
¹³C-NMR (dmso-d₆, δ ppm): 176,01 (C-4); 165,75 (C-19); 154,61 (C-9); 148,99 (C-2);
139,16(C-9); 127,04 (C-5); 120,41 (C-3); 107,90 (C-8); 107,73 (C-10); 51,84 (C-20, C-24);
48,86 (C-17); 25,44 (C-21, C-23); 23,49 (C-22); 14,17 (C-18).

FT-IR (solid în ATR, ν cm⁻¹): 3035 w; 2990 w; 2951 m; 2937 m; 2917 m; 2842 w;
1722 vs; 1608 s; 1513 s; 1486 m; 1462 vs; 1443 vs; 1388 m; 1373 s; 1340 m; 1297 m;
1256 m; 1240 vs; 1197 sm; 1091 m; 1061 m; 1032 m; 985 m; 949 m; 914 w; 899 m; 863 m;
843 w; 823 w; 805 m; 750 w; 687 m; 528 w.

25 Exemplul 3d

Acidul 1-etil-6-cloro-7-pirolidinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6CIPQ-35)
(raport molar acid chinolin carboxilic-heterociclu 1:5, temperatura de reacție 80...90°C, mediu
de reacție: dimetilformamidă, timp de reacție 5 h, p.t. = 312,3...315,5°C, randament
reacție + purificare 75%).

29



6CIPQ-35

37

¹H-NMR (dmso-d₆, δ ppm, JHz): 8,89 (s, 1H, H-2); 8,14 (s, 1H, H-5); 6,83 (s, 1H, H-8);
4,52 (q, 2H, H-17, 7,1); 3,66 (m, 4H, H-20, H-23); 1,97 (m, 4H, H-21, H-22); 1,42 (t, 3H, H-18,
7,1).

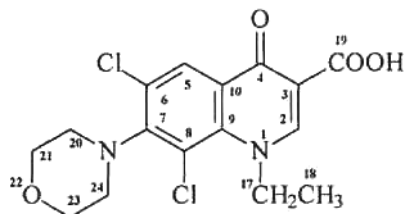
FT-IR (solid în ATR, ν cm⁻¹): 3057 m; 2929 s; 2846 m; 1708 s; 1614 vs; 1558 m;
1530 m; 1510 s; 1467 vs; 1442 s; 1402 s; 1344 sm; 1273 m; 1252 m; 1217 m; 1177 m;
1111 m; 1095 m; 1027 m; 995 m; 933 w; 873 w; 809 m; 748 w; 649 m.

45 Exemplul 4

Acidul 1-etil-6-cloro-7-morfolinil-8-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (6CIPQ-28)
Peste o soluție de acid 1-etil-6-cloro-7-morfolinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic
(6CIPQ-25) (1,68 g ; 0,005 moli) în cloroform (150 ml), se picură, sub agitare la temperatura
camerei, clorură de sulfură (2,07 g; 0,015 moli; 1,14 ml), după care se mai agită masa de

RO 129982 B1

reacție încă 30 min la aceeași temperatură. Soluția cloroformică de acid 1-etil-6-cloro-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 1,52 g produs pur (spot cromatografic unitar; p.t. 213,9...216,7°C; randament 81,9%).



6CIPQ-28

$^1\text{H-NMR}$ (dmso- d_6 , δ ppm, JHz): 8,92 (s, 1H, H-2); 8,22 (s, 1H, H-5); 4,80 (m, 2H, H-17, 7,1); 3,78 (m, 4H, H-21, H-23); 3,33 (m, 4H, H-20, H-24); 1,40 (t, 3H, H-18, 7,1).

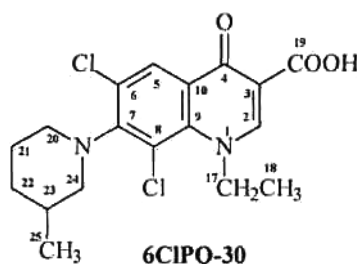
$^{13}\text{C-NMR}$ (dmso- d_6 , δ ppm): 175,70 (C-4); 165,00 (C-19); 152,98 (C-2); 150,40 (C-9); 138,54 (C-7); 130,76 (C-6); 125,81 (C-5); 124,60 (C-10); 108,61 (C-3); 66,64 (C-21, C-23); 52,97 (C-17); 50,19 (C-20, C-24); 15,47 (C-18).

FT-IR (solid în ATR, ν cm^{-1}): 3046 w; 2981 m; 2948 w; 2913 w; 2834 m; 1716 vs; 1610 vs; 1547 m; 1491 vs; 1430 vs; 1367 m; 1290 w; 1258 m; 1236 m; 1113 s; 1000 m; 928 s; 860 w; 835 m; 803 m; 761 m; 607 w.

Prin același procedeu au fost preparați următorii compuși:

Exemplul 4a

Acidul 1-etil-6-cloro-7-(3-metil-piperidinil)-8-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (6CIPQ-30) (p.t. 190,3...192,2°C, randament 60%).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 + tfa, δ ppm, JHz): 8,59 (s, 1H, H-2); 8,32 (s, 1H, H-5); 4,62 (q, 2H, H-17, 7,1); 3,20-2,80 (m, 4H, H-20, H-24); 1,95-1,80(m, 3H, H-22, H-23); 1,48 (t, 3H, H-18, 7,1); 0,85 (d, 3H, H-25, 6,3).

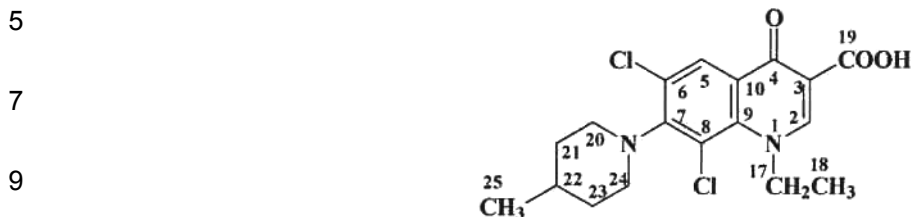
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 + tfa, δ ppm): 176,65 (C-4); 165,43 (C-19); 152,92 (C-7); 151,41 (C-2); 139,24 (C-6); 132,46 (C-8); 127,12 (Cq); 126,87 (C-5); 125,24 (Cq); 109,52 (Cq); 59,13 (C-20); 53,51 (C-17); 51,59 (C-24); 32,79 (C-22); 31,69 (C-23); 26,14 (C-21); 19,20 (C-25); 15,86 (C-18).

FT-IR (solid în ATR, ν cm^{-1}): 3050 m; 2925 s; 2840 m; 1717 vs; 1610 vs; 1547 s; 1492 vs; 1433 vs; 1404 vs; 1381 s; 1357 s; 1281 m; 1263 m; 1240 m; 1210 m; 1192 m; 1144 w; 1119 w; 1090 m; 1068 w; 1022 w; 973 w; 923 m; 851 w; 834 w; 801 m; 714 m.

RO 129982 B1

1 Exemplul 4b

Acidul 1-etil-6-cloro-7-(4-metil-piperidinil)-8-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic
3 Q-87 (p.t. 152,3...154,9°C, randament 78%).



11 Q 87

13

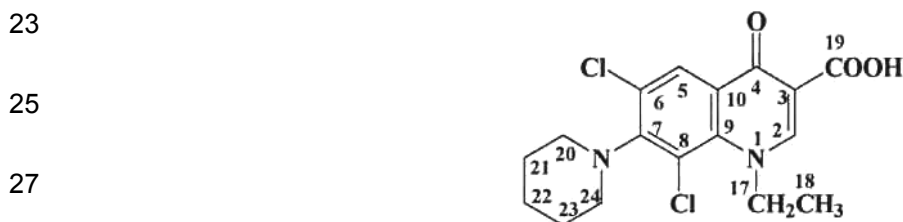
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm, JHz): 8,97 (s, 1H, H-2); 8,31 (s, 1H, H-5); 5,1 (q, 2H, H-17, 7,1); 3,62 (2H, H-20, H-24); 3,48 (m, 1H, H-20); 3,39 (m, 1H, H-24); 2,48-2,52 (m, 4H, H-21, H-22), 1,43 (m, 3H, H-23); 1,41 (t, 3H, H-18, 7,1); 1,24 (d, 3H, H-25, 6,5).

15

17 FT-IR (solid în ATR, ν cm^{-1}): 3059; 2948; 1728; 1612; 1554; 1489; 1456; 1417; 1388; 1339; 1293; 1255; 1236; 1211; 1172; 1149; 1116; 1085; 1044; 927; 838; 807; 771; 721.

19 Exemplul 4c

Acidul 1-etil-6-cloro-7-piperidinil-8-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (6CIPQ-33)
21 (p.t. 214,6...216,3°C, randament 76%).



29 6CIPQ 33

31

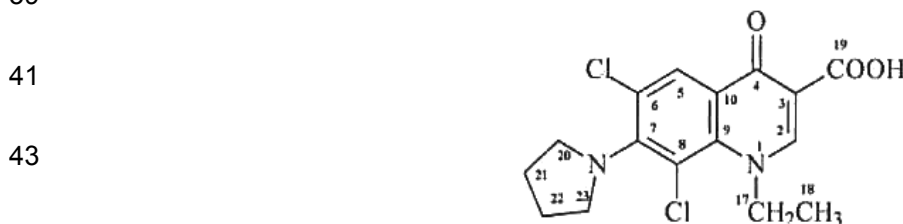
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm, JHz): 8,89 (s, 1H, H-2); 8,19 (s, 1H, H-5); 4,77 (q, 2H, H-17, 7,1); 3,6 (m, 4H, H-20, H-24); 2,53 (bs, 4H, H-21; 2,5 (bs, 2H, H-22); 1,4 (t, 3H, H-18).

33

35 FT-IR (solid în ATR, ν cm^{-1}): 3057; 2933; 2848; 1723; 1612; 1552; 1489; 1454; 1424; 1346; 1301; 1252; 1234; 1158; 1117; 1094; 1023; 992; 928; 860; 801; 768.

37 Exemplul 4d

Acidul 1-etil-6-cloro-7-pirolidinil-8-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic
39 (6C1PQ-30) (p.t. 200...203,3°C, randament 67%).



6C1PQ-36

RO 129982 B1

¹H-NMR (CDCl₃ + tfa, δ ppm, JHz): 9,07(s, 1H, H-2); 8,62 (s, 1H, H-5); 5,02 (q, 2H, H-17, 7,1); 3,58 (m, 4H, H-20, H-23); 2,99 (m, 4H, H-21, H-22); 1,66 (t, 3H, H-18, 7,1).

¹³C-NMR (CDCl₃ + tfa, δ ppm): 175,94 (C-4); 169,81 (C-19); 153,64 (C-2); 144,21 (Cq); 137,98 (C-7); 136,09 (C-9); 127,29 (C-5); 126,96 (C-3); 108,08 (C-10); 95,22 (C-8); 55,82 (C-20, C-23); 48,13 (C-17); 42,76 (C-21, C-22); 16,37 (C-18).

FT-IR (solid în ATR, ν cm⁻¹): 3063 w; 3000 w; 2938 w; 2890 w; 2843 w; 1716 vs; 1606 s; 1553 m; 1492 m; 1481 m; 1461 s; 1429 vs; 1382 m; 1366 m; 1350 m; 1329 m; 1257 m; 1204 m; 1173 m; 1118 m; 1065 s; 1035 m; 926 m; 842 m; 806 m; 710 w; 670 m.

În scopul determinării proprietății antimicrobiene pe care o pot avea clorochinolonele, s-a recurs la metoda diluțiilor seriate, în vederea stabilirii unei concentrații minime inhibitorii (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 clorochinolonei

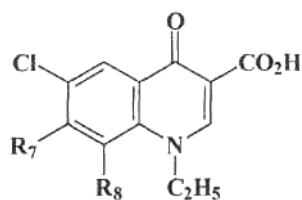
Denumire compus	Concentrație minimă inhibitorie (μg/ml)		
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027
Q-87	3,12	6,25	6,25
6CIPQ-28	1,28	1,28	64
6CIPQ-30	8	2,56	2,56
6C1PQ-33	2,56	2,56	2,56
6C1PQ-36	2,56	2,56	2,56

Dintre compușii testați, compusul 6CIPQ 28 prezintă activitate antibacteriană mai intensă față de *E. Coli* ATCC 25922 (CMI 1,28 μg/ml) și față de *S. aureus* ATCC29223 (CMI 1,28 μg/ml).

RO 129982 B1

Revendicări

1. Derivați chinolonici, cu formula generală I:



caracterizați prin aceea că: R₇ este 3-metil-piperidinil, 4-metil-piperidinil, piperidinil, pirolidinil sau morfolinil, iar R₈ este un atom de hidrogen sau clor.

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

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

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

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

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

8. Procedeu de preparare a derivaților chinolonici definiți în revendicarea 1, în care R₇ este 3-metil-piperidinil, 4-metil-piperidinil, piperidinil, pirolidinil sau morfolinil, iar R₈ este un atom de clor, **caracterizat prin aceea că** are loc printr-o reacție de substituție nucleofilă a hidrogenului din poziția 8 a derivatului chinolonic definit în revendicarea 1, în care R₇ este 3-metil-piperidinil, 4-metil-piperidinil, piperidinil, pirolidinil, iar R₈ este un atom de hidrogen, utilizând drept agent de clorurare clorura de sulfuril, în mediu de cloroform, la temperatura camerei și la un raport molar între derivatul chinolonic și clorura de sulfuril de 1 la 3.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 19/2017