



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2014 00803**

(22) Data de depozit: **28/10/2014**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/04/2020** BOPI nr. **4/2020**

(41) Data publicării cererii:  
**29/04/2016** BOPI nr. **4/2016**

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

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

• **NICU ALINA IOANA, STR. SF. AGNES  
NR. 153, POPEȘTI-LEORDENI, IF, RO;**  
• **ȘTEFĂNIU AMALIA,  
STR. SOLD. GHIȚĂ ȘERBAN NR. 12,  
BL. 8B, SC. 2, ET. 8, AP. 94, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **DEACONU MIHAELA, STR. MĂMULARI  
NR. 5, ET. 2, AP. 4, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **CAPROIU MIRON TEODOR,  
ALEEA BĂIUȚ NR. 13, AP. 12, BL. A34,  
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**EP 0117473 B1**

(54) **ACIZI 8-CLORO-CHINOLIN-CARBOXILICI CU ACTIVITATE  
ANTIMICROBIANĂ ȘI PROCEDEU DE PREPARARE  
A ACESTORA**

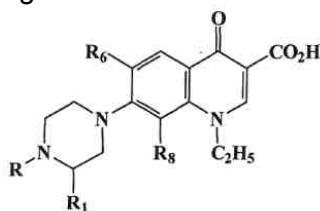


# RO 131025 B1

1 Prezenta invenție se referă la derivați cu structura chinolonă cu activitate antimicro-  
biană și la procedee de preparare a acestora.

3 Chinolonele sunt agenți antimicrobieni cu un spectru larg antimicrobian, obținuți prin  
sinteză chimică.

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



13 în care: R<sub>6</sub> este fluor sau clor, R este hidrogen, acetyl, metil, R<sub>1</sub> este hidrogen, metil, iar R<sub>8</sub>  
15 este un atom de hidrogen sau clor.

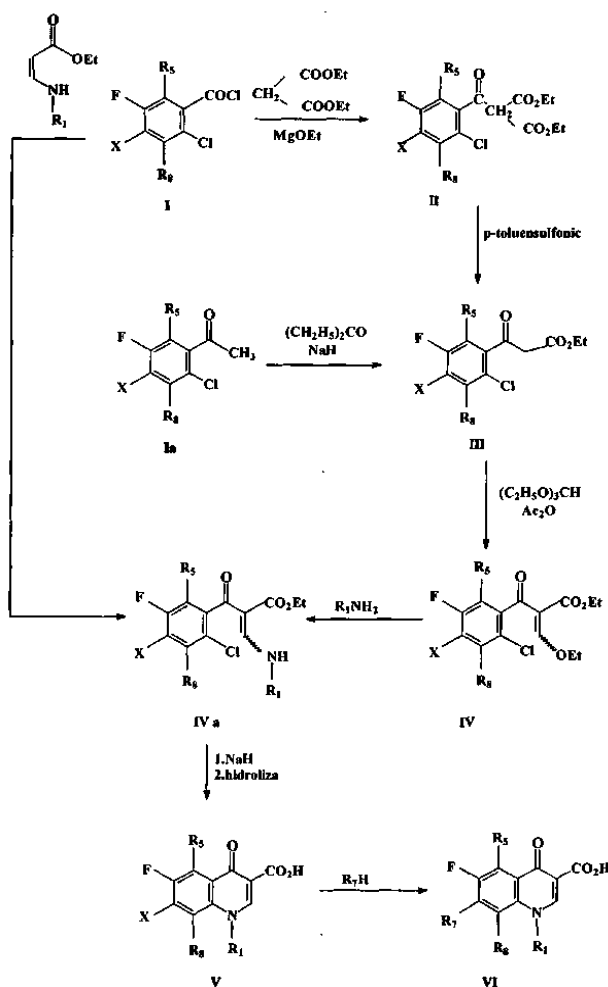
17 Din datele de literatură, 6-fluoro-8-cloro-chinolonele ce prezintă, în poziția 7, un rest  
19 piperazinil, 4-metilpiperazinil sau 3-metilpiperazinil, se obțin conform metodei de sinteză pre-  
zentată în schema nr. 1. Aceasta este o metodă de sinteză regiospecifică și decurge prin  
intermediul unei reacții de ciclizare intramoleculară cu substituție electrofilă.

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

23 - reacția clorurii acidului benzoic (I) cu malonat de etil; acilomaloesterul format (II)  
după decarboxilare parțială se transformă în intermediarul (III) [DE 3248506 A1, 1984,  
DE 3248505 A, 1984];

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

27 Schema Nr.1



# RO 131025 B1

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

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

Urmează ciclizarea intramoleculară cu substituție electrofilă pentru a realiza închiderea ciclului chinolinic, formându-se astfel esterul etilic al acidului 1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic. Reacția de ciclizare intramoleculară cu substituție electrofilă are loc în prezența hidrurii de sodiu în dioxan sau tetrahidrofuran (temperatura: 80°C, timp de 3 h sub atmosfera de azot) [**J. Med. Chem., 1985, 28,1558-1564**]. Esterul etilic format, fără a fi separat din masa de reacție, este supus în continuare reacției de hidroliză (randamentul reacției este de 84,9%), conducând la acidul chinolin-3-carboxilic (V).

Reacția de substituție a halogenului din poziția 7 a nucleului chinolonice se efectuează cu amine ciclice (piperazina nesubstituită sau substituită, pirolidina nesubstituită sau substituită, morfolina nesubstituită sau substituită, piperidina nesubstituită sau substituită, azetidina nesubstituită sau substituită etc.), în mediu de piridină, acetonitril, dimetilformamida, dimetilsulfoxid, la temperaturi cuprinse între 90...130°C.

Prezenta invenție propune obținerea compușilor chinolonici care corespund formulei generale I, prin metoda Gould-Jacobs - schema de reacție nr. 2.

Această metodă constă în reacția de condensare a 3-halogeno-4-cloroanilinei (1) cu etoximetilenmalonatul de etil la temperatura de 130°C, timp de 1,5 h și ciclizarea anilino-metilenmalonatului obținut în dowterm la 240...250°C, timp de 45 min.

Intermediarul cheie obținut (2) este supus în continuare unor reacții de alchilare pentru introducerea substituentului în poziția 1 a nucleului chinolonice. Reacția de alchilare se desfășoară în mediu de N,N-dimetilformamida, în prezență de carbonat de potasiu și utilizând drept agenți de alchilare dietil sulfat. Esterul etilic (3) este supus unei reacții de hidroliză, iar acidul chinolin-3-carboxilic (4), în urma unor reacții de substituție regiospecifică a clorului din poziția 7, conduce la compușii (5).

Intermediarul (2) (esterul etilic al acidului 6-halogeno-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-halogeno-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (4), care, în urma unor reacții de substituție regiospecifică a clorului din poziția 7, conduce la compușii (5).

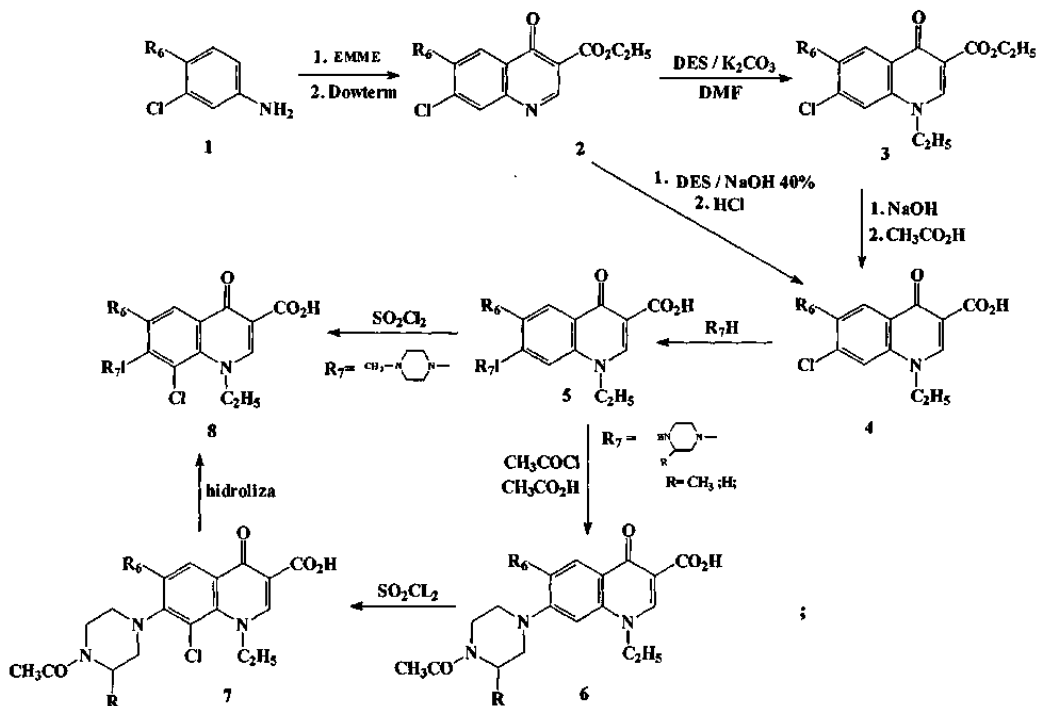
În continuare, are loc introducerea clorului în poziția 8 a nucleului chinolonice. La compușii (5) (la care R<sub>7</sub> este 4-metil-piperazinil iar R<sub>8</sub> este hidrogen), clorurarea are loc printr-o reacție de substituție nucleofilă, utilizând drept agent de clorurare, clorura de sulfuril, în mediu de cloroform la temperatura camerei. Pentru compușii (5) la care R<sub>7</sub> este: pipeazinil sau 3-metil-piperazinil, R<sub>8</sub> este hidrogen, are loc mai întâi reacția de protejare a atomului de azot piperazinic, printr-o reacție de acilare cu clorura de acetil, în prezență de acid acetic. Reacția de clorurare cu clorura de sulfuril a compusului N-acilat (6) se realizează în mediu de cloroform la temperatura camerei. Compusul (8) se obține printr-o reacție de hidroliză în mediu bazic a compusului (7).

Sinteza intermediarului cheie (4) în care R<sub>6</sub> este un atom de fluor a fost prezentată în **RO 125300/2012. "Derivat de chinolonă cu activitate antimicrobiană și procedeu de preparare a acestuia"**, Pintilie Lucia, Neguț Cătălina, Oniscu Corneliu, Caproiu Miron

1 Teodor, Nechifor Mihai și în Cerere Brevet CBI: A/01346 din 07.12.2011, "Noi compuși  
 3 cu structura chinolonă cu activitate antimicrobiană și procedeul de preparare a  
 acestora" Pintilie Lucia, Niță Sultana.

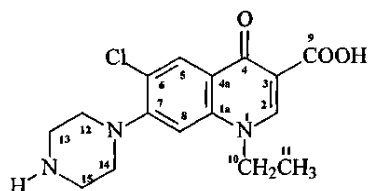
5 Sinteza intermediarului cheie (4) în care R<sub>6</sub> este un atom de clor a fost prezentată în  
 RO 125300/2012 ."Derivat de chinolonă cu activitate antimicrobiană și procedeul de  
 7 preparare a acestuia", Pintilie Lucia, Neagu Cătălina, Oniscu Corneliu, Capriou Miron  
 Teodor, Nechifor Mihai, și în Cerere Brevet CBI: A/01345 din 07.12.2011. "Noi 6,8-  
 9 diclorochinolone cu activitate antimicrobiană și procedeul de preparare a acestora"  
 Pintilie Lucia, Niță Sultana.

Schema de reacții Nr.2



31 **Exemplul 1:** acidul 1-etil-6-cloro-7-piperazinil-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic  
 (NCIX)

33 Un amestec format din 0,02 mol acid 1-etil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3--  
 carboxilic (5,71 g), 0,1 mol piperazina x 6 H<sub>2</sub>O (21,5 g) și DMSO (100 ml) se încălzește sub  
 35 agitare energetică timp de 2 h la 120...130 °C. La sfârșitul regimului, masa de reacție se răcește  
 sub agitare și apoi se distilează la vid. Reziduul obținut se dizolvă într-o soluție de hidroxid  
 37 de sodiu 2N, iar după filtrare, soluția obținută se aduce la pH 7,2 cu o soluție de acid acetic  
 10%. Precipitatul format se filtrează, se spală cu apă și se dizolvă într-o soluție de acid acetic  
 39 10%. După filtrare soluția obținută se aduce la pH 7,2 cu o soluție de hidroxid de sodiu 2N.  
 Precipitatul format se filtrează, se spală cu apă și, după uscare, se recristalizează din N,N-  
 41 DMF. Se obțin 4,45 g produs pur (p.t. = 226,8...228,5 °C; randament reacție + purificare  
 66,26%).



NCIX

# RO 131025 B1

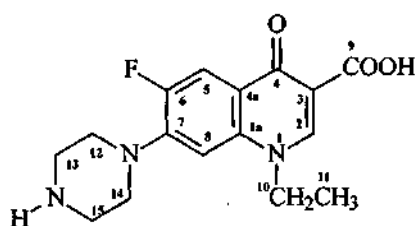
$^1\text{H-NMR}$  (dmso-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHz, T = 333 K): 8,93 (s, 1H, H-2); 8,20 (s, 1H, H-5); 7,26 (s, 1H, H-8); 4,57 (q, 2H, H-17, 7,1); 3,16 (m, 4H, H-12, H-14, syst. A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>); 2,92 (m, 4H, H-13, H-15, syst. A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>); 1,44 (t, 3H, H-18, 7,1).

$^{13}\text{C-NMR}$  (dmso-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, T = 333 K): 176,02 (C-4); 165,72 (C-9); 154,19 (C-1a); 148,95 (C-2); 139,19 (C-7); 127,21 (C-5); 126,41 (C-4a); 120,56 (C-3); 107,80 (C-8); 51,95 (C-12, C-14); 48,88 (C-10); 45,45 (013, C-15); 14,15 (C-11). Temperatura a fost necesară pentru a asigura o solubilitate mărită a compusului.

FT-IR (solid în ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 2979 m; 2913 m; 1620 vs; 1605 vs; 1578 s; 1547 m; 1471 s; 1448 s; 1416 m; 1397 m; 1378 s; 1361 m; 1348 m; 1322 s; 1281 m; 1258 s; 1234 m; 1203 m; 1161 m; 1148 m; 1123 m; 1003 w; 926 m; 841 w; 822 w; 741 w; 708 m.

Prin același procedeu au fost preparați următorii compuși:

**Exemplul 1a:** acidul 1-etil-6-fluoro-7-piperazinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (NF) (raport molar acid chinolin carboxilic-heterociclu 1:5, mediu de reacție: dimetilsulfoxid, temperatura de reacție 120...130°C, timp reacție 2,5 h, p.t. = 218,3...220,6°C, randament reacție + purificare 65%).



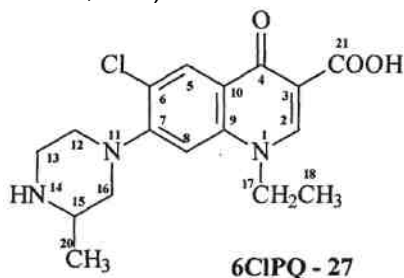
NF

$^1\text{H-NMR}$  (dmso-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHz): 8,92 (s, 1H, H-2); 7,85 (d, 1H, H-5,  $^3J(\text{F-H}^5) = 13,5$  Hz); 7,12 (d, 1H, H-8,  $4J(\text{F-H}^8) = 2,5$  Hz); 4,58(q, 2H, H-17, 7,2); 3,23(m, 4H, H-12, H-14, syst. A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>); 2,89 (m, 4H, H-13, H-15, syst. A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>); 1,42 (t, 3H, H-18, 7,2).

$^{13}\text{C-NMR}$  (dmso-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 176,02 (C-4); 166,02 (C-19); 152,80 (d, C-6,  $J(\text{F-C}^6) = 250,2$  Hz); 148,27 (C-2); 145,93 (d, C-7,  $^2J(\text{F-C}^7) = 10,1$  Hz); 137,13 (C-9); 118,90 (d, C-4a,  $^3J(\text{F-C}^{4a}) = 7,7$  Hz); 110,99 (d, C-5,  $^2J(\text{F-C}^5) = 23,2$  Hz); 106,95 (C-3); 105,38 (d, C-8,  $^3J(\text{F-C}^8) = 3,3$  Hz); 50,75 (d, C-12, C-14,  $^4J(\text{F-C}^{12,14}) = 4,6$  Hz); 48,92 (C-10); 45,30 (C-13, C-15); 14,23 (C-11).

FT-IR (solid in ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3272 w; 3050 w; 2947 w; 2831 w; 1710 m; 1616 vs; 1583 m; 1519 m; 1477 vs; 1374 s; 1353 m; 1330 s; 1252 s; 1198 m; 1176 w; 1124 w; 1103 w; 1039 w; 921 w; 867 w; 847 w; 822 w; 807 w; 750 w; 735 w.

**Exemplul 1b:** acidul 1-etil-6-cloro-7-(3-metil-piperezanil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6CIPQ27) (raport molar acid chinolin carboxilic-heterociclu 1:5, mediu de reacție: dimetilsulfoxid, temperatura de reacție - 110...120°C, timp reacție 6 h, p.t. = 218,3...220,6°C, randament reacție + purificare 50,60%).



6CIPQ - 27

$^1\text{H-NMR}$  (dmso-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHz): 8,99 (s, 1H, H-2); 8,23 (s, 1H, H-5); 7,28 (s, 1H, H-8); 4,61 (q, 2H, H-17, 7,3); 3,46 (m, 1H, H-15); 3,10÷2,80 (m, 6H, H-12-13-16); 1,45 (t, 3H, H-18, 7,3); 1,07 (d, 3H, 6,2).

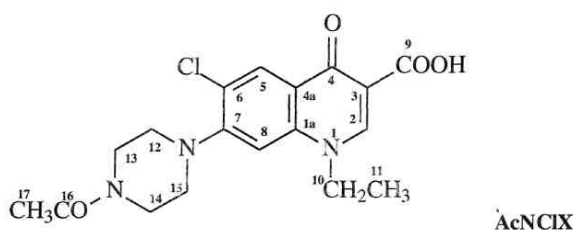
# RO 131025 B1

1  $^{13}\text{C}$ -NMR (dmso-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 175,67 (C-4); 165,22 (C-21); 153,63 (Cq); 148,45 (C-2);  
138,93 (Cq); 126,97 (C-5); 126,03 (Cq); 120,39 (Cq); 107,45 (C-8); 57,74 (C-16); 50,90  
3 (C-12); 49,64 (C-15); 48,45 (C-17); 44,67 (C-13); 18,72 (C-20); 13,69 (C-18).

5 FT-IR (solid în ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3398; 3043; 2982; 2878; 2837; 1667; 1623; 1607; 1573;  
1519; 1469; 1447; 1359; 1330; 1284; 1251; 1207; 1140; 1123; 1090; 1053; 1024; 994; 913;  
863; 836; 822; 787; 752; 723; 682; 660; 626; 599; 547; 516; 498; 450.

7 **Exemplul 2:** acidul 1-etil-6-cloro-7-(4-acetil-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-  
-carboxilic (AcNCIX).

9 Peste o soluție de acid 1-etil-6-cloro-7-(3-metil-piperazinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-  
-3-carboxilic (NCIX) (4,45 g; 0,013 mol) în acid acetic glacial (45 ml), se picură, sub agitare  
11 la temperatura camerei, clorura de acetil (45 ml), după care se menține masa de reacție la  
13 reflux timp de 4 h. La finalul regimului de reacție, se răcește masa de reacție și se toarnă  
15 peste 200 ml apă. Se filtrează precipitatul format, se spală cu apă și, după uscare, se  
recristalizează din DMF. Se obțin 2,6 g produs pur, spot cromatografic unitar; p.t.<sup>o</sup>  
306...310°C; randament -54%).

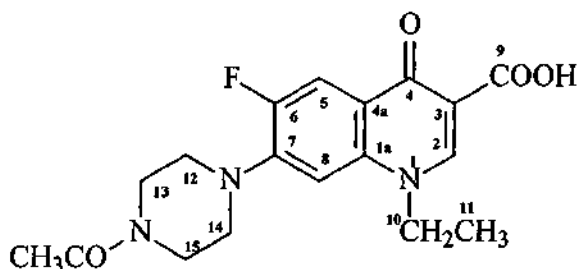


23  $^1\text{H}$ -NMR(dmso-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz,  $T = 333\text{K}$ ): 14,99(bs, 1H, HOOC, deuterable); 8,97  
(s, 1H, H-2); 8,29 (s, 1H, H-5); 7,35 (s, 1H, H-8); 4,58 (q, 2H, H-17, 7,1); 3,67 (m, 4H, H-13,  
25 H-15, syst. A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>); 3,19 (m, 4H, H-12, H-15, syst. A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>); 2,07 (s, 3H, H-17); 1,44 (t, 3H, H-18,  
7,1).

27 FT-IR (solid in ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3062 w; 2982 w; 2927 w; 2845 w; 1721 vs; 1652 vs;  
1610 vs; 1541 m; 1526 m; 1508 m; 1462 vs; 1444 vs; 1381 m; 1346 m; 1301 m; 1283 m;  
29 1241 s; 1198 s; 1142 m; 1119 m; 1090 w; 1050 w; 994 m; 976 m; 916 m; 901 m; 852 m;  
806 m; 685 m.

31 Prin același procedeu au fost preparați următorii compuși:

33 **Exemplul 2a:** acidul 1-etil-6-fluoro-7-(4-acetil-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-  
-carboxilic (AcNF) (p.t. = 297,8...299,9°C, randament reacție + purificare 59%).

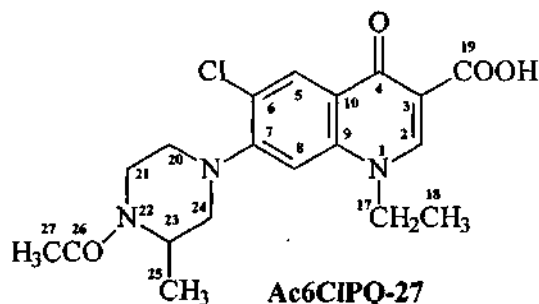


43  $^1\text{H}$ -NMR (dmso-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm,  $J$ Hz,  $T = 333\text{K}$ ): 8,92 (s, 1H, H-2); 7,94 (d, 1H, H-5,  $^3J$   
(F-H5) = 13,5 Hz); 7,19 (d, 1H, H-8,  $^4J$ (F-H<sup>8</sup>) = 7,4 Hz); 4,58 (q, 2H, H-17, 7,1); 3,66 (m, 4H,  
45 H-12, H-14, syst. A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>); 3,32 (bs, 4H, H-13, H-15, syst. A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>); 1,43 (t, 3H, H-18, 7,1).

47 FT-IR (solid în ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3037 w; 2978 w; 2952 w; 2870 w; 2842 w; 1718 m;  
1626 vs; 1505 m; 1474 s; 1433 vs; 1378 s; 1358 s; 1297 m; 1264 m; 1245 vs; 1212 m;  
1193 s; 1139 m; 1103 m; 1032 m; 974 m; 917 m; 891 m; 848 w; 826 m; 804 m; 748 m.

# RO 131025 B1

**Exemplul 2b:** acidul 1-etil-6-cloro-7-(4-acetil-3-metil-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (Ac6CIPQ 27) (p.t. = 275,0-276,9°C, randament reacție + purificare 62%).



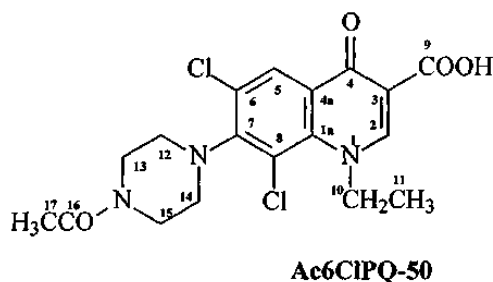
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$  + tfa,  $\delta$  ppm, JHz): 8,96 (s, 1H, H-2); 8,46 (d, 1H, H-5, 1,2); 7,21 (d, 1H, H-8, 1,2); 4,99 (q, 2H, H-17, 7,1); 3,84÷2,95 (m, 7H, H-piperazin); 2,32 (s, 3H, H-27); 1,63 (t, 3H, H-18, 7,1); 1,48 (d, 3H, H-25, 6,8).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$  + tfa,  $\delta$  ppm): 174,87 (C-4); 172,21 (C-26); 169,78 (C-19); 155,24 (C-9); 148,60 (C-2); 139,54 (C-7); 129,54 (Cq); 128,52 (C-5); 119,86 (C-3); 107,24 (C-8); 107,14 (C-10); 54,85 (C-20 or C-23); 54,61 (C-20 or C-23); 50,94 (O17); 41,81 (C-21); 20,20 (C-22); 19,71 (C-23); 16,35 (C-18); 15,49 (C-27); 14,22 (C-25).

FT-IR (solid în ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3047 w; 2990 w; 2959 w; 2877 w; 2822 w; 1726 s; 1710 s; 1644 s; 1608 vs; 1517 m; 1497 m; 1443 m; 1417 vs; 1384 s; 1348 m; 1323 m; 1267 m; 1220 s; 1200 m; 1165 m; 1118 w; 1039 w; 1014 m; 960 m; 858 w; 805 m; 686 m.

**Exemplul 3:** acidul 1-etil-6,8-dicloro-7-(4-acetil-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (Ac6CIPQ 50).

Peste o soluție de acid 1-etil-6-cloro-7-(4-acetil-piperazinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (AcNCIX) (2,6 g; 0,007 mol) în cloroform (150 ml), se picură, sub agitare la temperatura camerei, clorura de sulfură (5,79 g; 0,042 mol; 3,11 ml), după care, se mai agită masa de reacție încă 3 h la aceeași temperatură. Soluția cloroformică de acid 1-etil-6,8-dicloro-7-piperazinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic se spală cu 2 x 150 ml apă, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru, și se concentrează. Produsul brut se recristalizează din N,N-dimetilformamida. Se obțin 1,9 g produs pur (p.t.° 260,1...263,7°C; randament - 65%).



$^1\text{H-NMR}$  (dms $\text{o-d}_6$ ,  $\delta$  ppm, JHz, T = 333 K): 14,48 (bs, 1H, H-9); 8,93 (s, 1H, H-2); 8,20 (s, 1H, H-5); 8,25 (s, 1H, H-8); 4,80 (q, 2H, H-17, 7,1); 3,90÷3,45 (m, 4H, H-13, H-15); 3,25 (m, 4H, H-12, H-14); 2,07 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,40 (t, 3H, H-18, 7,1).

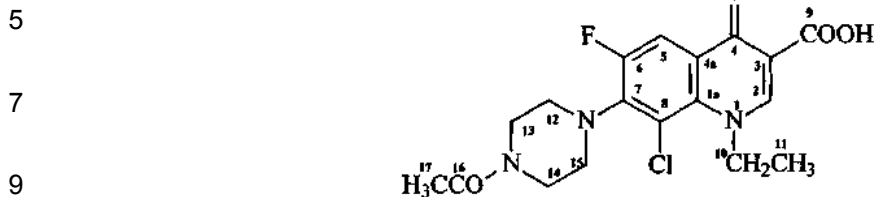
$^{13}\text{C-NMR}$  (dms $\text{o-d}_6$ ,  $\delta$  ppm, T = 333 K): 175,71 (C-4); 168,50 (C-16); 164,99 (C-9); 153,06 (C-2); 150,62 (C-1a); 138,48 (C-7); 130,86 (C-8); 125,79 (C-5); 124,83 (C-4a); 121,85 (C-3); 108,63 (C-8); 53,08 (C-13 or C-15); 50,18 (C-12 or C-14); 49,80 (C-10); 46,54 (C-12, C-14); 41,56 (C-13 or C-15); 21,28 (C-15); 15,53 (C-11).

FT-IR (solid în ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2979 m; 2913 m; 1620 vs; 1605 vs; 1578 s; 1547 m; 1471 s; 1448 s; 1416 m; 1397 m; 1378 s; 1361 m; 1348 m; 1322 s; 1281 m; 1258 s; 1234 m; 1203 m; 1161 m; 1148 m; 1123 m; 1003 w; 926 m; 841 w; 822 w; 741 w; 708 m.

# RO 131025 B1

1 Prin același procedeu au fost preparați următorii compuși:

2 **Exemplul 3a:** acidul 1-etil-6-fluoro-7-(4-acetil-piperazinil)-8-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-  
3 chinolin-3-carboxilic (AcFPQ 50) (p.t. = 255,7...258,2°C, randament reacție + purificare 65%).



7 **AcFPQ-50**

11

12  $^1\text{H-NMR}$  (dms $\text{o-d}_6$ ,  $\delta$  ppm, JHz, T = 333 K): 14,80 (bs, 1H, H-9, deuterable); 8,89  
13 (s, 1H, H-2); 8,03 (d, 1H, H-5,  $^3J(\text{F-H}^5) = 11,9$  Hz); 4,85 (q, 2H, H-10, 7,1); 3,32 (bs, 2H,  
14 H-12, H-15); 3,26 (bs, 2H, H-13, H-14); 2,07 (s, 3H, H-17); 1,42 (t, 3H, H-11, 7,1).

15  $^{13}\text{C-NMR}$  (dms $\text{o-d}_6$ ,  $\delta$  ppm, T = 333 K): 175,93 (C-4); 168,62 (C-9); 165,20 (C-16);  
16 155,90 (d, C-6,  $J(\text{F-C}^6) = 249,5$  Hz); 152,80 (C-2); 143,36 (d, C-7,  $^2J(\text{F-C}^7) = 14,2$  Hz);  
17 136,29 (C-1a); 123,87 (C-4a); 119,72 (C-8); 111,06 (d, C-5,  $^2J(\text{F-C}^5) = 22,8$  Hz); 107,66  
18 (C-3); 53,19 (C-10); 50,93 (d, C-12 or C-15,  $^4J(\text{F-C}^{12(15)}) = 4,8$  Hz); 50,70 (d, C-15 or C-12,  
19  $^4J(\text{F-C}^{15(12)}) = 4,8$  Hz); 46,49 (C-13 or C-14); 41,53 (C-14 or C-13); 21,38 (C-17); 15,88  
(C-11).

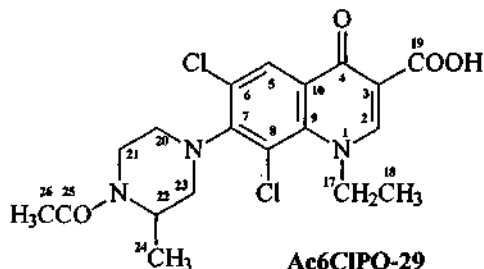
20 FT-IR (solid în ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3034 w; 2848 w; 1723 m; 1640 s; 1616 s; 1502 m;  
21 1483 m; 1431 vs; 1384 m; 1354 m; 1298 m; 1283 w; 1250 s; 1203 m; 1262 w; 1114 w;  
22 1089 w; 1043 w; 992 m; 946 m; 884 m; 835 w; 802 m; 732 w.

23 **Exemplul 3b:** acidul 1-etil-6,8-dicloro-7-(4-acetil-3-metil-piperazinil)-4-oxo-1,4-  
24 dihidro-chinolin-3-carboxilic (Ac6CIPQ 29) (p.t. = 210,3...211,7°C, randament reacție +  
25 purificare 60%).

27

29

31



32 **Ac6CIPQ-29**

33

34  $^1\text{H-NMR}$  (dms $\text{o-d}_6$ ,  $\delta$  ppm, JHz): 8,95 (s, 1H, H-2); 8,27 (s, 1H, H-5); 4,75 (m, 2H,  
35 H-17); 4,16 (m, 1H, H-22); 3,70 (m, 2H, H-piperazine); 3,40-3,30 (m, 4H, H-piperazine); 2,08  
36 (s, 3H, H-26); 1,42 (t, 3H, H-18, 7,1); 1,24 (d, 3H, H-24, 5,2).

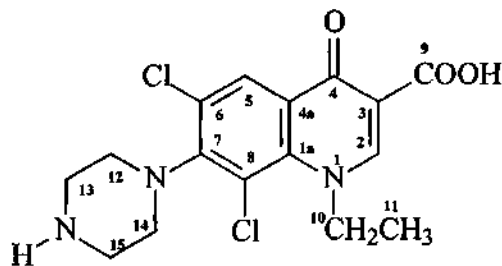
37 FT-IR (solid în ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3039 w; 2976 w; 2951 m; 2931 m; 2847 m; 1715 vs;  
38 1599 vs; 1551 m; 1504 w; 1481 m; 1413 vs;

39 **Exemplul 4:** acidul 1-etil-6,8-dicloro-7-piperazinil-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-  
40 carboxilic(6CIPQ50).

41 Se încălzește la reflux, sub agitare intensă o soluție formată din 1,9 g de acidul 1-etil-  
42 6,8-dicloro-7-(4-acetil-piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (Ac6GPQ-50) și  
43 30 g soluție NaOH 33% conc, timp de 6 h. La finalul regimului, masa de reacție se aduce la  
44 pH 7 cu o soluție de acid acetic 30%. Precipitatul format se spală cu apă, se usucă și se  
45 recrystalizează din dimetilformamidă. Se obțin 0,48 g produs (p.t.° 228,2...230,4°C;  
randament -58,6%).



# RO 131025 B1



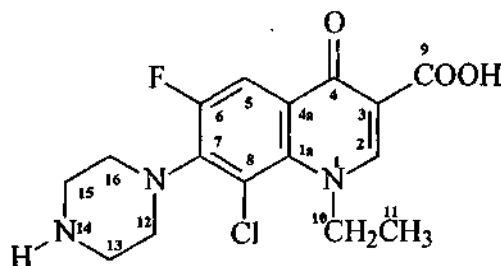
**6CIPQ-50**

$^1\text{H}$ -RMN (dms $o$ -d $_6$ ,  $\delta$  ppm, JHz, T = 298 K): 8,92 (s, 1H, H-2); 8,26 (s, 1H, H-5); 4,79 (q, 2H, H-17, 7,1); 3,34 (m, 4H, H-12, H-14, syst.  $A_2B_2$ ); 2,88 ((m, 4H, H-13, H-15, syst.  $A_2B_2$ ); 1,38 (t, 3H, H-18, 7,1).

FT-IR (solid în ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3062 w; 2854 w; 1619 vs; 1560 s; 1492 m; 1429 s; 1396 m; 1343 vs; 1279 m; 1239 s; 1346 m; 1168 w; 1119 m; 1090 w; 1038 w; 996 w; 933 w; 911 w; 860 w; 820 w; 768 w; 740 m; 710 w; 656 w.

Prin același procedeu au fost preparați următorii compuși:

**Exemplul 4a:** acidul 1-etil-6-fluoro-7-piperazinil-8-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (FPQ 50) (p.t. = 227...230°C, randament reacție + purificare 63%).



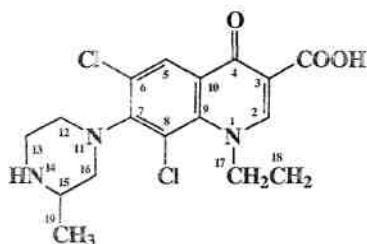
**FPQ-50**

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO-d $_6$ ,  $\delta$  ppm, JHz, T = 313 K): 8,89 (s, 1H, H-2); 8,00 (d, 1H, H-5,  $^3J(\text{F-H}^5) = 11,8$  Hz); 7,95 (bs, 1H, H-14, deuterabile); 4,84 (q, 2H, H-10, 7,1); 3,26 (m, 4H, H-16, H-12); 2,89 (m, 4H, H-13, H-15); 1,40 (t, 3H, H-11, 7,1).

$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO-d $_6$ ,  $\delta$  ppm): 175,85 (d, C-4,  $^4J(\text{F-C}^4) = 2,4$  Hz); 165,08 (C-9); 155,81 (d, C-6,  $J(\text{F-C}^6) = 251,4$  Hz); 152,36 (C-2); 143,71 (d, C-7,  $^2J(\text{F-C}^7) = 16,9$  Hz); 136,34 (C-1a); 123,26 (d, C-4a,  $^3J(\text{F-C}^{4a}) = 7,1$  Hz); 118,93 (C-8); 110,79 (d, C-5,  $^2J(\text{F-C}^5) = 23,2$  Hz); 107,76 (C-3); 52,95 (C-10); 51,71 (d, C-16, C-12  $^4J(\text{F-C}^{16}) = 4,4$  Hz); 45,68 (C-13, C-15); 15,52 (C-11).

FT-IR (solid în ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3053 w; 2875 m; 1632 vs; 1608 vs; 1527 m; 1436 vs; 1337 s; 1297 m; 1235 s; 1202 m; 1189 m; 1118 w; 1093 m; 1027 w; 938 w; 890 m; 819 w; 788 w; 751 w; 640 w.

**Exemplul 4b:** acidul 1-etil-6,8-dicloro-7-(3-metil-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (6CIPQ29) (purificare prin separare cromatografică (coloană cu silicagel; eluent:cloroform:tetrahidrofuran:acid acetic = 10:2:1); randament reacție + purificare 40%).



**6CIPQ29**

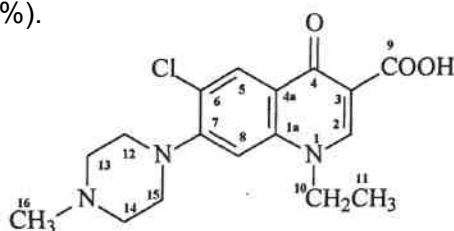
# RO 131025 B1

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz, T = 333K): 9,51(s, 1H, H-2); 9,00(d, 1H, H-5); 3,93÷4,23(q, 2H, H-17); 2,87÷2,64(m, 6H, 2H-12,2H-13, 2H-16); 2,67÷2,41(6H, 2H-12,2H-13, 2H-16); 2,15(s, 3H, H-19);

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 171,8 (C4); 146,2 (C7); 147,6 (C2); 134,94 (C9); 126,0 (C5); 121,5 (C6); 114,97 (C8); 114,67 (C10); 100,59 (C3); 44,4 (C17); 40,2 (C13 și C15); 30,6 (C12 și C16); 18,3 (C19); 14,6 (C18).

**Exemplul 5:** acidul 1-etil-6-cloro-7-(4-metil-piperazinil-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (PCIX).

Un amestec format din 0,011 mol acid 1-etil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (3,25 g), 0,11 mol 4-metil-piperazina (11,01 g; 13,3 ml) și piridina (100 ml) se încălzește sub agitare energetică timp de 6 h la reflux. La sfârșitul regimului masa de reacție se răcește sub agitare și apoi se distilează la vid. Reziduul obținut se dizolvă într-o soluție de acid acetic 10%. După filtrare, soluția obținută se aduce la pH 7,2 cu o soluție de hidroxid de sodiu 2N. Precipitatul format se filtrează, se spală cu apă și, după uscare, se recrystalizează din N,N-DMF. Se obțin 1,51 g produs pur (p.t. = 253,2...258,2°C; randament reacție + purificare 39,2%).



PCIX

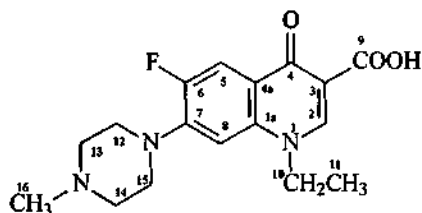
<sup>1</sup>H-RMN (dmsO-d<sub>6</sub>, δ ppm, JHz, T = 333 K): 15,13 (bs, 1H, H-9, deuterable); 8,95 (s, 1H, H-2); 8,24 (s, 1H, H-5); 7,31 (s, H-8); 4,58 (q, 2H, H-10, 7,1); 3,25 (m, 2H, H-12, H-15, syst. A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>); 2,55 (m, 2H, H-13, H-14, syst. A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>); 2,28 (s, 3H, H-16); 1,43 (t, 3H, H-11, 7,1).

<sup>13</sup>C-NMR (dmsO-d<sub>6</sub>, δ ppm, T = 333 K): 176,09 (C-4); 165,97 (C-9); 153,75 (C-1a); 149,35 (C-2); 139,15 (C-7); 127,23 (C-5); 126,45 (C-4a); 120,69 (C-3); 108,23 (C-8); 107,72 (C-6); 54,51 (C-13, C-14); 51,41 (C-12, C-15); 49,05 (C-10); 45,80 (C-16); 14,37 (C-11).

FT-IR (solid în ATR, ν cm<sup>-1</sup>): 3044 w; 3001 w; 2975 w; 2942 m; 2926 m; 2842 w; 2797 m; 1728 s; 1608 s; 1513 s; 1464 vs; 1441 vs; 1387 m; 1367 s; 1286 s; 1242 s; 1199 m; 1136 m; 1117 m; 1075 m; 1052 w; 1002 m; 981 w; 948 m; 908 m; 839 m; 806 w; 686 m.

Prin același procedeu a fost preparat și următorul compus:

**Exemplul 5a:** acidul 1-etil-6-fluoro-7-(4-metil-piperazinil-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (PF) (raport molar: acid chinolin carboxilic-heterociclu 1:5, mediu de reacție:piridina, temperatura de reacție - temperatura de reflux, timp reacție 8 h, p.t. = 269,2...271,8°C, randament reacție + purificare 66%).



PF

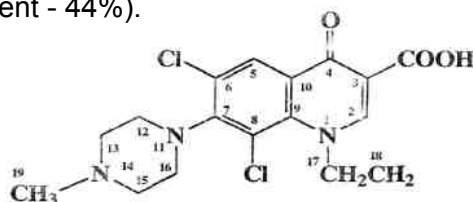
<sup>1</sup>H-RMN (dmsO-d<sub>6</sub>, δ ppm, JHz, T = 333 K): 15,20 (bs, 1H, H-9, deuterable); 8,91 (s, 1H, H-2); 7,91 (d, 1H, H-5, <sup>3</sup>J(F-H<sup>5</sup>) = 13,4 Hz); 7,16 (d, H-8, <sup>4</sup>J(F-H<sup>8</sup>) = 7,3 Hz); 4,57 (q, 2H, H-10, 7,1); 3,34 (m, 2H, H-12, H-15, syst. A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>); 3,18 (s, 3H, H-16); 2,52 (m, 2H, H-13, H-14, syst. A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>); 1,43 (t, 3H, H-11, 7,1).

# RO 131025 B1

FT-IR (solid în ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3057 w; 3011 w; 2966 w; 2915 m; 2934 m; 2884 m; 2844 m; 2805 w; 1732 s; 1614 s; 1520 m; 1473 vs; 1440 vs; 1401 m; 1372 s; 1291 s; 1249 s; 1199 s; 1137 s; 1103 m; 1079 m; 1056 w; 1040 m; 1007 m; 951 m; 928 m; 890 m; 853 w; 832 m; 804 w; 749 m; 705 w.

**Exemplul 6:** acidul 1-etil-6,8-dicloro-7-(4-metil-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (6CIPQ 51).

Peste o soluție de acid 1-etil-6-cloro-7-(4-metil-piperazinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (PCIX) (3,5 g; 0,01 mol) în cloroform (150 ml), se adaugă 3,5 ml acid acetic glacial, apoi se picură, sub agitare la temperatura camerei, clorura de sulfuril (4,13 g; 0,03 mol; 2,3 ml), după care, se agită masa de reacție timp de 1 h, la aceeași temperatură. Se mai picură încă o porție de clorură de sulfuril și se agită masa de reacție încă 3 h la temperatura camerei. Soluția cloroformică se spală cu 2 x 150 ml de apă și se separă. Soluția apoasă separată se aduce la pH 7 cu o soluție de acid acetic 10%, după care se extrage cu cloroform (2 x 150 ml). Stratul organic separat se usucă pe sulfat de sodiu anhidru, și se concentrează. Produsul brut (3,6 g) se purifică prin separare cromatografică (coloana cu silicagel; eluent:cloroform:metanol:piridina = 8:2:0,1). Se obțin 1,7 g produs pur (p.t.° 223,4...226,6°C; randament - 44%).



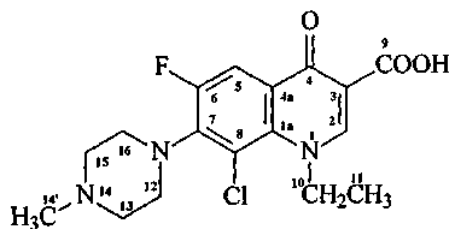
6CIPQ51

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz,  $T = 333\text{K}$ ): 8,89 (s, 1H, H-2); 8,27 (d, 1H, H-5); 4,85 (q, 2H, H-10); 3,35 (m, 2H, H-16, H-12); 3,17 (m, 4H, H-13, H-15); 2,28 (s, 3H, H-14'); 1,41 (t, 3H, H-11, 7,1).

$^{13}\text{C-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 175,52 (d, C-4); 164,64 (C-9); 152,59 (d, C-6); 125,65 (C-2); 108,62 (d, C-7); 54,80 (C-9); 52,73 (d, C-10); 49,59 (C-8); 110,79 (d, C-5); 45,76 (C-3); 40,33 (C-19); 40,05 (C-17); 39,50 (d, C-16, C-12); 38,67 (C-13, C-15); 15,19 (C-17).

Prin același procedeu a fost preparat și următorul compus:

**Exemplul 6a:** acidul 1-etil-6-fluoro-7-(4-metil-piperazinil)-8-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (FPQ 51) (purificare prin recristalizare din dimetilformamidă; p.t. = 219,6...221,5°C, randament reacție + purificare 58%).



FPQ-51

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{dmsO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz,  $T = 333\text{K}$ ): 8,90 (s, 1H, H-2); 8,00 (d, 1H, H-5,  $^3J(\text{F-H}^5) = 12,1\text{ Hz}$ ); 4,83 (q, 2H, H-10, 7,1); 3,32 (m, 2H, H-16, H-12); 2,53 (m, 4H, H-13, H-15); 2,26 (s, 3H, H-14'); 1,41 (t, 3H, H-11, 7,1).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 175,88 (d, C-4,  $^4J(\text{F-C}_4) = 2,4\text{ Hz}$ ); 165,06 (C-9); 155,80 (d, C-6,  $J(\text{F-C}^6) = 251,3\text{ Hz}$ ); 152,42 (C-2); 143,70 (d, C-7,  $^2J(\text{F-C}^7) = 15,2\text{ Hz}$ ); 136,48 (C-1a); 123,53 (d, C-4a,  $^3J(\text{F-C}^{4a}) = 7,1\text{ Hz}$ ); 118,93 (C-8); 110,79 (d, C-5,  $^2J(\text{F-C}^5) = 23,7\text{ Hz}$ ); 107,72 (C-3); 54,90 (C-14'); 52,96 (C-10); 50,49 (d, C-16, C-12  $^4J(\text{F-C}^{16}) = 4,9\text{ Hz}$ ); 45,80 (C-13, C-15); 15,54 (C-11).

# RO 131025 B1

1 FT-IR (solid în ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3055 m; 2968 w; 2931 m; 2860 w; 2843 m; 2799 m;  
2758 m; 1716 vs; 1617 s; 1557 s; 1531 m; 1489 s; 1439 vs; 1371 m; 1353 m; 1286 m;  
3 1251 m; 1210 m; 1150 m; 1134 m; 1090 m; 1075 m; 1039 m; 1006 m; 978 w; 944 w; 929 m;  
915 m; 887 m; 837 w; 805 m; 738 m.

5 În scopul determinării proprietății antimicrobiene pe care o pot avea chinolonele, s-a  
recurs la metoda diluțiilor seriate în vederea stabilirii unei concentrații minime inhibitorii (CMI)  
7 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  
9 Mueller-Hinton, utilizându-se metoda microdiluțiilor. Tulpinile test față de care s-a făcut testa-  
rea sunt *Escherichia coli* ATCC 6538, *Staphylococcus aureus* ATCC 8739 și *Pseudomonas*  
11 *aeruginosa* ATCC 9027.

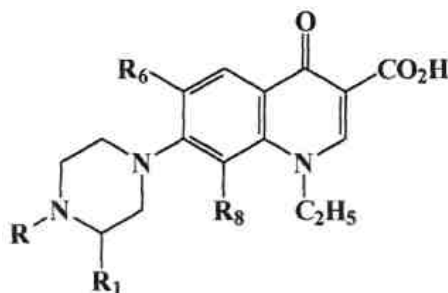
## 13 Activitatea antimicrobiană in vitro a chinolonelor

Denumire compus	Concentrație minima inhibitorie ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 6538	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 8739	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027
15 NCIX	0,32	1,28	5,12
17 PC1X	0,32	1,28	5,12
19 NF	< 0,08	0,32	0,32
21 FPQ50	2,00	4,00	ND
23 PF	< 0,08	1,28	1,28
FPQ51	2,00	4,00	ND

# RO 131025 B1

## Revendicări

1. Derivați chinolonici cu formula generală I:



I

**caracterizați prin aceea că:**  $R_6$  este fluor sau clor, R este hidrogen, acetil, metil,  $R_1$  este hidrogen, metil, iar  $R_8$  este un atom de hidrogen sau clor.

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

6. Procedeu de preparare a derivaților chinolonici, definiți în revendicarea 1, în care:  $R_6$  este fluor sau clor;  $R = R_1$  este hidrogen, iar  $R_8$  este un atom clor, **caracterizat prin aceea că** are loc prin reacția de acilare cu clorura de acetil, în mediu de acid acetic timp de 4 h la reflux, a derivatului chinolonic definit în revendicarea 1, în care  $R_6$  este fluor sau clor, iar  $R = R_1 = R_8$  este un atom de hidrogen, reacția de clorurare cu clorura de sulfură, în mediu de cloroform la temperatura camerei a derivatului chinolonic acilat, definit în revendicarea 1, în care  $R_6$  este fluor sau clor; R este acetil, iar  $R_1 = R_8$  este un atom de hidrogen, hidroliza în mediu de hidroxid de sodiu 33% la fierbere, timp de 6 h a derivatului chinolonic definit în revendicarea 1, în care  $R_6$  este fluor sau clor; R este acetil,  $R_1$  este hidrogen, iar  $R_8$  este un atom clor, și precipitare la pH 7 cu o soluție de acid acetic 30%, spălare cu apă a precipitatului, uscare și recristalizare din dimetilformamidă.

7. Procedeu de preparare a derivaților chinolonici, definiți în revendicarea 1, în care R este hidrogen,  $R_1$  este metil, iar  $R_8$  este un atom clor, **caracterizat prin aceea că** are loc prin reacția de acilare cu clorura de acetil, în mediu de acid acetic timp de 4 h la reflux, a derivatului chinolonic definit în revendicarea 1, în care care R este hidrogen,  $R_1$  este metil, iar  $R_8$  este un atom de hidrogen, reacția de clorurare cu clorura de sulfură, în mediu de cloroform la temperatura camerei a derivatului chinolonic definit în revendicarea 1, în care care R este acetil,  $R_1$  este metil, iar  $R_8$  este un atom de hidrogen și hidroliza în mediu de acid clorhidric concentrat la fierbere, timp de 6 h a derivatului chinolonic definit în revendicarea 1, în care care R este acetil,  $R_1$  este metil, iar  $R_8$  este un atom de clor, concentrare a masei de reacție la finalul regimului de reacție, și recristalizare a produsului brut din dimetilformamidă.

# RO 131025 B1

1           8. Procedeu de preparare a derivaților chinolonici, definiți în revendicarea 1, în care  
R<sub>6</sub> este fluor sau clor, R este metil, R<sub>1</sub> este hidrogen, iar R<sub>8</sub> este un atom clor, **caracterizat**  
3 **prin aceea că** are loc prin reacția de clorurare cu clorură de sulfură, în mediu de cloroform,  
la temperatura camerei, în prezența acidului acetic glacial, a derivatului chinolonic definit în  
5 revendicarea 1, în care care R<sub>6</sub> este fluor sau clor, R este metil, R<sub>1</sub> = R<sub>8</sub> este un atom de  
hidrogen, spălarea cu apă a soluției cloroformice la finalul regimului de reacție și separare,  
7 aducere la pH 7 cu acid acetic 10% a stratului apos și extracție cu cloroform, separare a stra-  
tulului cloroformic, anhidrizare și concentrare la rotavapor, purificare a produsului brut prin  
9 recristalizare din dimetilformamidă pentru derivatul chinolonic definit în revendicarea 1, în  
care R<sub>6</sub> este fluor sau prin separare cromatografică pentru derivatul chinolonic definit în  
11 revendicarea 1 în care R<sub>6</sub> este clor.



**Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM**  
**Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci**  
**sub comanda nr. 167/2020**