



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2014 00803

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

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

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

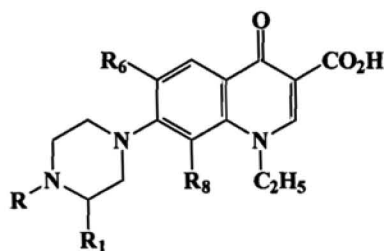
(72) Inventatori:
• PINTILIE LUCIA, STR.VORONEȚ NR.14,
BL.D 8, SC.3, ET.1, AP.36, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;

• 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, COD 061956, BUCUREȘTI, B,
RO

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

(57) Rezumat:

Invenția se referă la derivați cu structura chinolonică cu activitate antimicrobiană, și la procedee de preparare a acestora. Derivații cu structura chinolonică, conform invenției, sunt definiți de structura generală I:



în care R_6 este fluor sau clor, R este hidrogen, acetyl, metil, R_1 este hidrogen, metil, iar R_8 este un atom de hidrogen sau clor. Procedeele de preparare a compusului I, în care R_6 este fluor sau clor, $R=R_8$ este hidrogen, R_1 este hidrogen sau metil, conform invenției, constă în etapele de protejare a atomului de azot piperazinic a compusului chinolonic în care R_6 este fluor sau clor, $R=R_8$ este hidrogen, R_1 este hidrogen sau metil, reacția de clorurare a compusului chinolonic în care $R_6 =$ fluor sau clor, $R =$ acetyl, R_1 este hidrogen sau metil, R_8 este hidrogen, hidroliza compusului chinolonic în care R_6 este fluor sau clor, $R =$ acetyl, R_1 este hidrogen sau metil, iar R_8 este un atom de clor.

Revendicări: 8

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 conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).

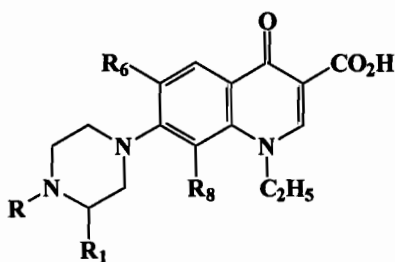


Acizi 8-cloro-chinolin-carboxilici cu activitate antimicrobiana si procedeul de preparare al acestora

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

Chinolonele sunt agenti antimicrobieni cu un spectru larg antimicrobian, obtinuti prin sinteza chimica.

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



I

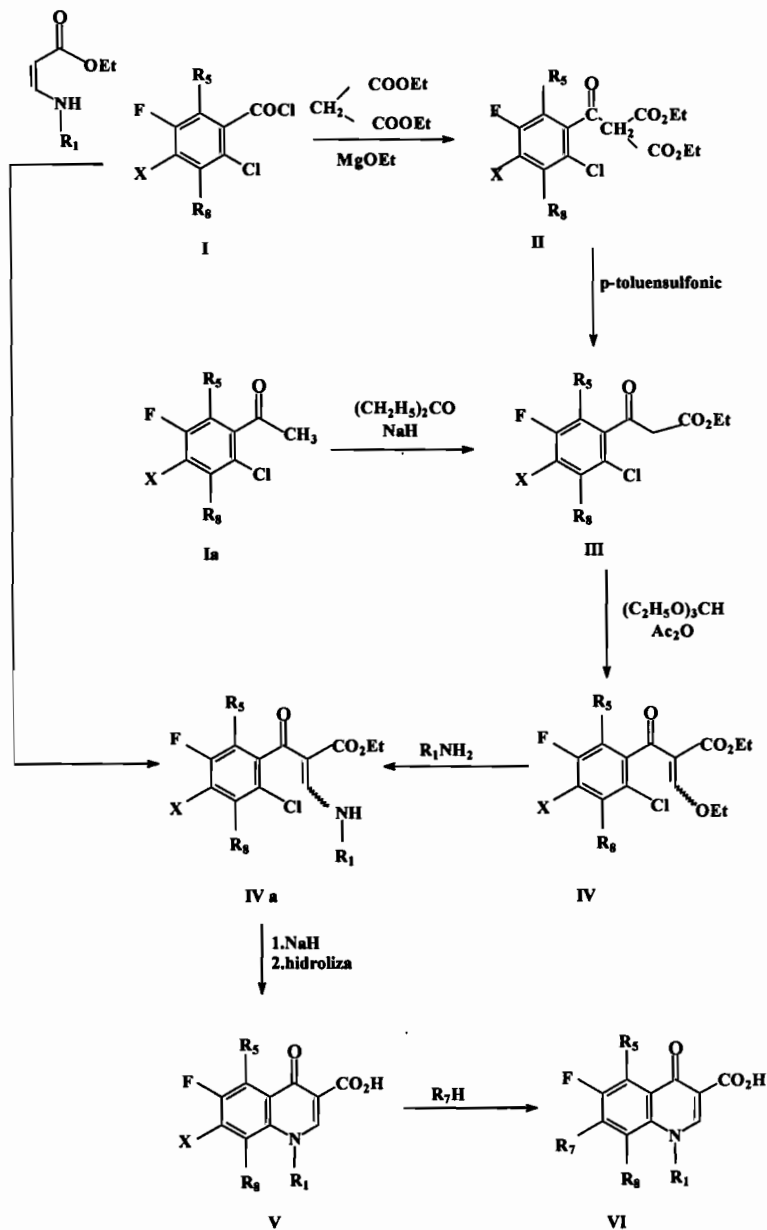
in care : R₆ este fluor sau clor, R este hidrogen, acetil, metil, R₁ este hidrogen, metil, iar R₈ este un atom de hidrogen sau clor.

Din datele de literatura, 6-fluoro-8-cloro-chinolonele ce prezinta in pozitia 7 un rest piperazinil, 4-metilpiperazinil sau 3-metilpiperazinil, se obtin conform metodei de sinteza prezentata in **Schema Nr. 1**. Aceasta este o metoda de sinteza **regiospecifica** si decurge prin intermediul unei reactii de ciclizare intramoleculara cu substitutie electrofila.

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

- reactia clorurii acidului benzoic (I) cu malonat de etil; acilomaloesterul format (II) dupa decarboxilare partiala se transforma in intermediarul (III) [DE 32 485 06 A1,1984., DE 32 485 05 A ,1984] ;
- condensarea acetofenonei (Ia) cu dietil carbonat in prezenta hidrurii de sodiu [J. Med. Chem.,1985, **28**,1558-1564.] ;

Schema Nr.1



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



Compusul (IVa) se mai poate obtine plecând de la clorura acidului benzoic (I), care in urma reactiei cu 3-(R₁)-aminoacrilatul de etil formeaza direct compusul (IVa) [Advances in drug research, 1991,21,39-144].

Urmeaza ciclizarea intramoleculara cu substitutie electrofila pentru a realiza inchiderea ciclului chinolinic, formandu-se astfel esterul etilic al acidului 1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic. Reactia de ciclizare intramoleculara cu substitutie electrofila are loc in prezenta hidrurii de sodiu in dioxan sau tetrahidrofuran(temperatura : 80⁰C, timp de 3 ore sub atmosfera de azot)[J. Med. Chem.,1985, 28,1558-1564]. Esterul etilic format, fara a fi separat din masa de reactie, este supus in continuare reactiei de hidroliza (randamentul reactiei este de 84,9 %), conducand la acidul chinolin-3-carboxilic (V).

Reactia de substitutie a halogenului din pozitia 7 a nucleului chinolonc se efectueaza cu amine ciclice (piperazina nesubstituita sau substituita, pirolidina nesubstituita sau substituita, morfolina nesubstituita sau substituita, piperidina nesubstituita sau substituita, azetidina nesubstituita sau substituita,etc.), in mediu de piridina, acetonitril, dimetilformamida, dimetilsulfoxid, la temperaturi cuprinite intre 90-130⁰C.

Prezenta inventie propune obtinerea compusilor chinolonici care corespund formulei generale I, prin metoda Gould-Jacobs – Schema de Reactie Nr.2.

Aceasta metoda consta in reactia de condensare a 3-halogeno-4-cloroanilinei (1) cu etoximetilenmalonatul de etil la temperatura de 130⁰C, timp de 1,5 ore si ciclizarea anilinetilenmalonatului obtinut in dowterm la 240-250⁰C, timp de 45 minute.

- Intermediarul cheie obtinut (2) este supus in continuare unor reactii de alchilare pentru introducerea substituentului in pozitia 1 a nucleului chinolonc. Reactia de alchilare se desfasoara in mediu de N,N-dimetilformamida, in prezenta de carbonat de potasiu si utilizand drept agenti de alchilare dietil sulfat. Esterul etilic (3) este supus unei reactii de hidroliza , iar acidul chinolin-3carboxilic (4) in urma unor reactii de substitutie regiospecifica a clorului din pozitia 7 conduce la compusii (5)

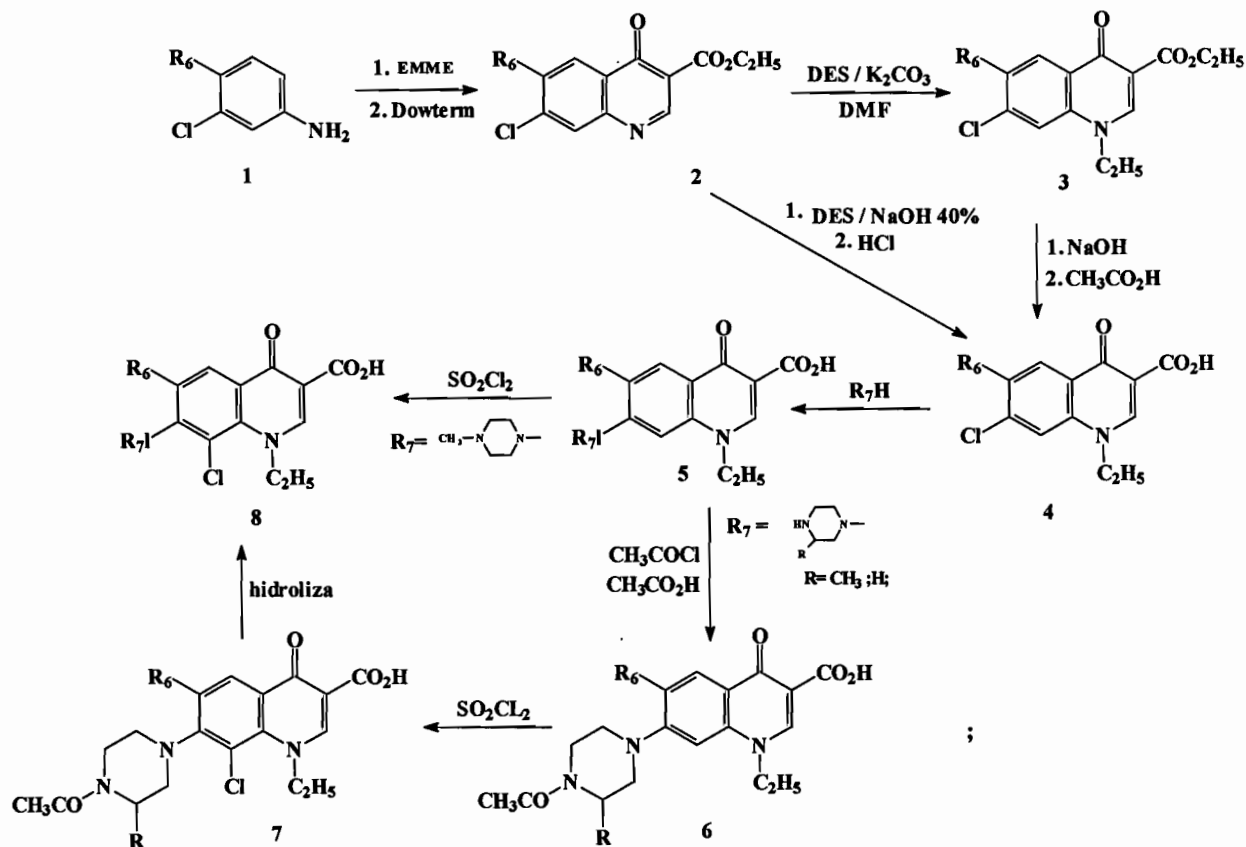
- Intermediarul (2) (esterul etilic al acidului 6-halogeno-7-cloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic) este supus in continuare reactiei de alchilare cu dietil sulfat, in prezenta unei solutii de hidroxid de sodiu 40%. Prin acidularea solutiei obtinute, cu acid clorhidric se obtine intermediarul cheie : acidul etil-6-halogeno-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (4), care in urma unor reactii de substitutie regiospecifica a clorului din pozitia 7 conduce la compusii (5).

In continuare are loc introducerea clorului in pozitia 8 a nucleului chinolonic. La compusii (5) (la care R₇ este 4-metil-piperazinil 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 compusii (5) la care R₇ este: piperazinil sau 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 cloroform la temperatura camerei. Compusul (8) se obtine printr-o reactie de hidroliza in mediu bazic a compusului (7).

Sinteza intermediarului cheie (4) in care R₆ este un atom de fluor a fost prezentata in RO 125300/2012 .**“Derivat de chinolona cu activitate antimicrobiana si procedeu de preparare a acestuia”**Pintilie Lucia, Negut Catalina, Oniscu Corneliu, Caproiu Miron Teodor, Nechifor Mihai si in Cerere Brevet CBI: A/01346 din 07.12.2011 , **“Noi compusi cu structura chinolonica cu activitate antimicrobiana si procedeul de preparare al acestora”** Pintilie Lucia, Nita Sultana.

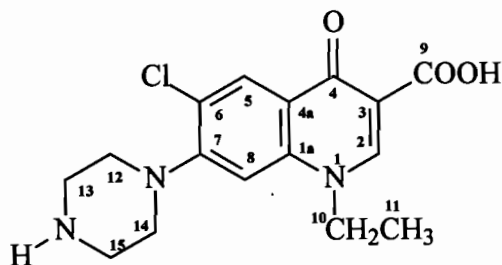
Sinteza intermediarului cheie (4) in care R₆ este un atom de clor a fost prezentata in RO 125300/2012 .**“Derivat de chinolona cu activitate antimicrobiana si procedeu de preparare a acestuia”**Pintilie Lucia, Negut Catalina, Oniscu Corneliu, Caproiu Miron Teodor, Nechifor Mihai si in Cerere Brevet CBI: A/01345 din 07.12.2011. **“Noi 6,8-diclorochinolone cu activitate antimicrobiana si procedeul de preparare al acestora”** Pintilie Lucia, Nita Sultana

Schema de reactii Nr.2



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

Un amestec format din 0,02 moli acid 1-etil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (5,71 g), 0,1 moli piperazina x 6 H₂O (21.5 g) si DMSO (100 ml) se incalzeste sub agitare energica timp de 2 ore la 120-130⁰C. La sfarsitul regimului masa de reactie se raceste sub agitare si apoi se distila la vid. Rreziduul obtinut se dizolva intr-o solutie de hidroxid de sodiu 2N iar dupa filtrare, solutia obtinuta se aduce la pH 7,2 cu o solutie de acid acetic 10%. Precipitatul format se filtreaza, se spala cu apa si se dizolva intr-o solutie de acid acetic 10%. Dupa filtrare solutia obtinuta se aduce la pH 7,2 cu o solutie de hidroxid de sodiu 2N. Precipitatul format se filtreaza, se spala cu apa si dupa uscare se recrystalizeaza din N,N-DMF. Se obtin 4.45 g produs pur (p.t. = 226,8-228,5⁰C; randament reactie + purificare 66,26 %).



NCIX

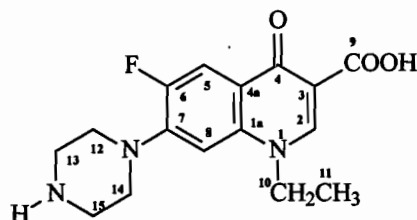
$^1\text{H-NMR}$ (dmsO-d_6 , δ ppm, J Hz, $T=333\text{K}$): 8.93(s, 1H, H-2); 8.20(s, 1H, H-5); 7.26(s, 1H, H-8); 4.57(q, 2H, H-17, 7.1); 3.16(m, 4H, H-12, H-14, syst. A_2B_2); 2.92((m, 4H, H-13, H-15, syst. A_2B_2); 1.44(t, 3H, H-18, 7.1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (dmsO-d_6 , δ ppm, $T=333\text{K}$): 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(C-13, C-15); 14.15(C-11). Temperatura a fost necesară pentru a asigura o solubilitate mărită a compusului.

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

Prin același procedeu au fost preparați următorii compusi :

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 $^{\circ}\text{C}$, timp reacție 2,5 ore, p.t. = 218,3-220,6 $^{\circ}\text{C}$, randament reacție + purificare 65%)



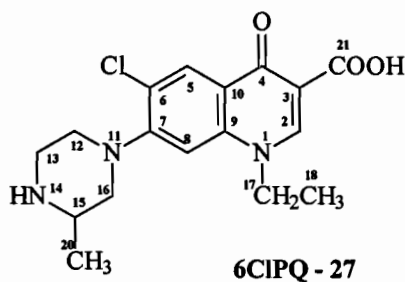
NF

$^1\text{H-NMR}$ (dms o -d $_6$, δ ppm, J Hz): 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_2B_2); 2.89(m, 4H, H-13, H-15, syst. A_2B_2); 1.42(t, 3H, H-18, 7.2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (dms o -d $_6$, δ 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, ν cm^{-1}): 3272w; 3050w; 2947w; 2831w; 1710m; 1616vs; 1583m; 1519m; 1477vs; 1374s; 1353m; 1330s; 1252s; 1198m; 1176w; 1124w; 1103w; 1039w; 921w; 867w; 847w; 822w; 807w; 750w; 735w.

Exemplul 1b: acidul 1-etil-6-cloro-7-(3-metil-piperazinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6CIPQ 27) (raport molar acid chinolin carboxilic-heterociclu 1:5, mediu de reactie: dimetilsulfoxid, temperatura de reactie -110 - 120°C , timp reactie 6 ore, p.t. = $218,3$ - $220,6^\circ\text{C}$, randament reactie + purificare 50,60 %)



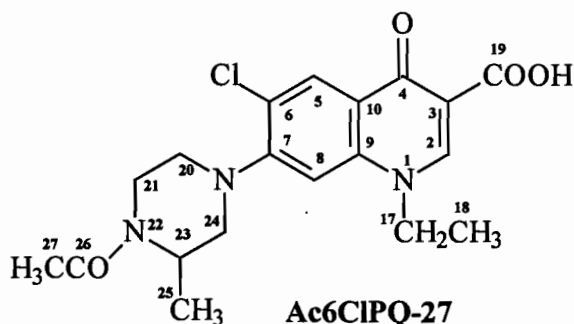
$^1\text{H-NMR}$ (dms o -d $_6$, δ ppm, J Hz): 8.99(s, 1H, H-2); 8.23(s, 1H, H-5); 7.28(s, 1H, H-8); 4.61(q, 2H, H-17, 7.3); 3.46(m, 1H, H-15); 3.10÷2.80(m, 6H, H-12-13-16); 1.45(t, 3H, H-18, 7.3); 1.07(d, 3H, 6.2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (dms o -d $_6$, δ 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(C-12); 49.64(C-15); 48.45(C-17); 44.67(C-13); 18.72(C-20); 13.69(C-18).

FT-IR(solid in ATR, ν cm^{-1}): 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.

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

Peste o solutie de acid 1-etil-6-cloro-7-(3-metil-piperazinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (NCIX) (4,45g ; 0,013 moli) in acid acetic glacial (45 ml), se picura, sub agitare la temperatura camerei, clorura de acetil (45 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 recrystalizeaza din DMF. Se obtin 2,6 g produs pur, spot cromatografic unitar; p.t.⁰ 306-310°C; randament -54 %).



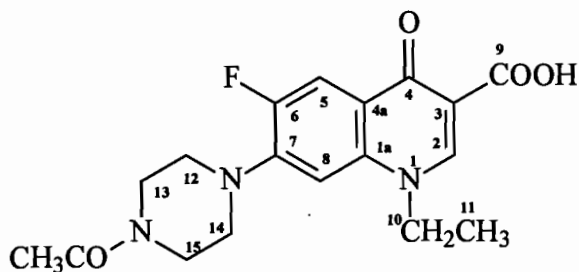
¹H-NMR(CDCl₃+tfa, δ ppm, J Hz): 8.96(s, 1H, H-2); 8.46(d, 1H, H-5, 1.2); 7.21(d, 1H, H-8, 1.2); 4.99(q, 2H, H-17, 7.1); 3.84÷2.95(m, 7H, H-piperazin); 2.32(s, 3H, H-27); 1.63(t, 3H, H-18, 7.1); 1.48(d, 3H, H-25, 6.8).

¹³C-NMR(CDCl₃+tfa, δ 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(C-17); 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 in ATR, ν cm^{-1}): 3047w; 2990w; 2959w; 2877w; 2822w; 1726s; 1710s; 1644s; 1608vs; 1517m; 1497m; 1443m; 1417vs; 1384s; 1348m; 1323m; 1267m; 1220s; 1200m; 1165m; 1118w; 1039w; 1014m; 960m; 858w; 805m; 686m.

Prin acelasi procedeu au fost preparati urmatoorii compusi :

Exemplul 2a: acidul 1-etil-6-fluoro-7-(4-acetil-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (AcNF) (p.t. = 297,8-299,9⁰C, randament reactie + purificare 59%)

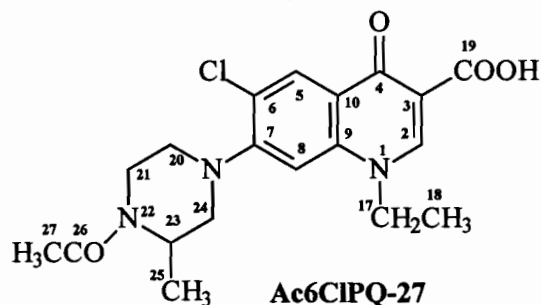


AcNF

¹H-NMR(dmso-d₆, δ ppm, J Hz, T=333 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-H⁸)= 7.4 Hz); 4.58(q, 2H, H-17, 7.1); 3.66(m, 4H, H-12, H-14, syst. A₂B₂); 3.32(bs, 4H, H-13, H-15, syst. A₂B₂); 1.43(t, 3H, H-18, 7.1).

FT-IR(solid in ATR, ν cm⁻¹): 3037w; 2978w; 2952w; 2870w; 2842w; 1718m; 1626vs; 1505m; 1474s; 1433vs; 1378s; 1358s; 1297m; 1264m; 1245vs; 1212m; 1193s; 1139m; 1103m; 1032m; 974m; 917m; 891m; 848w; 826m; 804m; 748m.

Exemplul 2b: acidul 1-etil-6-cloro-7-(4-acetil-3-metil-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (Ac6ClPQ 27) (p.t. = 275,0-276,9⁰C, randament reactie + purificare 62%)



Ac6ClPQ-27

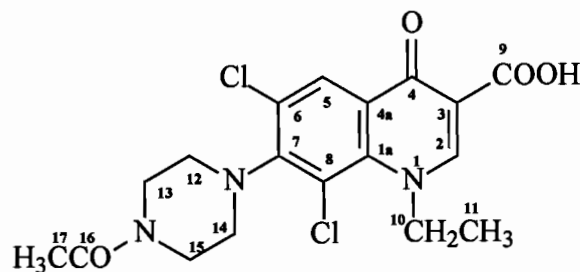
¹H-NMR(CDCl₃+tfa, δ ppm, J Hz): 8.96(s, 1H, H-2); 8.46(d, 1H, H-5, 1.2); 7.21(d, 1H, H-8, 1.2); 4.99(q, 2H, H-17, 7.1); 3.84÷2.95(m, 7H, H-piperazin); 2.32(s, 3H, H-27); 1.63(t, 3H, H-18, 7.1); 1.48(d, 3H, H-25, 6.8).

¹³C-NMR(CDCl₃+tfa, δ 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(C-17); 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 in ATR, ν cm^{-1}): 3047w; 2990w; 2959w; 2877w; 2822w; 1726s; 1710s; 1644s; 1608vs; 1517m; 1497m; 1443m; 1417vs; 1384s; 1348m; 1323m; 1267m; 1220s; 1200m; 1165m; 1118w; 1039w; 1014m; 960m; 858w; 805m; 686m.

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

Peste o solutie de acid 1-etil-6-cloro-7-(4-acetil-piperazinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (AcNCIX) (2,6 g; 0,007 moli) in cloroform (150 ml), se picura, sub agitare la temperatura camerei, clorura de sulfuril (5,79 g; 0,042 moli; 3,11 ml), dupa care, se mai agita masa de reactie inca 3 ore la aceesi temperatura. Solutia cloroformica de acid 1-etil-6,8-dicloro-7-piperazinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic se spala cu 2x150 ml apa, se usuca pe sulfat de sodiu anhidru, si se concentreaza. Produsul brut se recrystalizeaza din N,N-dimetilformamida .Se obtin 1,9 g produs pur (p.t.⁰ 260,1-263,7⁰C; randament – 65%).



Ac6CIPQ-50

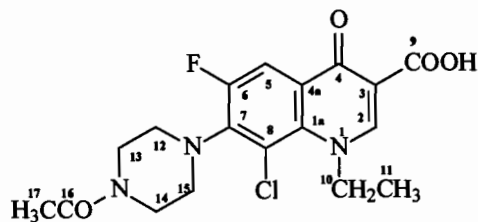
¹H-NMR(dmso-d₆, δ ppm, J Hz, T=333K): 14.48(bs, 1H, H-9); 8.93(s, 1H, H-2); 8.20(s, 1H, H-5); 8.25(s, 1H, H-8); 4.80(q, 2H, H-17, 7.1); 3.90÷3.45(m, 4H, H-13, H-15); 3.25(m, 4H, H-12, H-14); 2.07(s, 3H, CH₃); 1.40(t, 3H, H-18, 7.1).

¹³C-NMR(dmso-d₆, δ ppm, T=333K): 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 in ATR, ν cm^{-1}): 2979m; 2913m; 1620vs; 1605vs; 1578s; 1547m; 1471s; 1448s; 1416m; 1397m; 1378s; 1361m; 1348m; 1322s; 1281m; 1258s; 1234m; 1203m; 1161m; 1148m; 1123m; 1003w; 926m; 841w; 822w; 741w; 708m.

Prin acelasi procedeu au fost preparati urmatorii compusi :

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



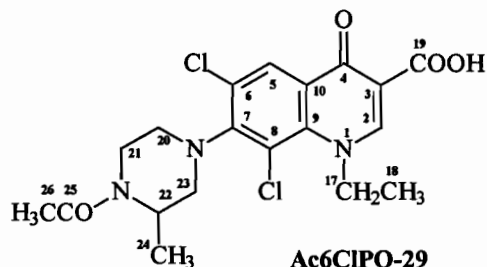
AcFPQ-50

¹H-NMR(dmso-d₆, δ ppm, *J* Hz, T=333K): 14.80(bs, 1H, H-9, deuterable); 8.89(s, 1H, H-2); 8.03(d, 1H, H-5, ³*J*(F-H⁵)=11.9 Hz); 4.85(q, 2H, H-10, 7.1); 3.32(bs, 2H, 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).

¹³C-NMR(dmso-d₆, δ ppm, T=333K): 175.93(C-4); 168.62(C-9); 165.20(C-16); 155.90(d, C-6, *J*(F-C⁶)=249.5 Hz); 152.80(C-2); 143.36(d, C-7, ²*J*(F-C⁷)=14.2 Hz); 136.29(C-1a); 123.87(C-4a); 119.72(C-8); 111.06(d, C-5, ²*J*(F-C⁵)=22.8 Hz); 107.66(C-3); 53.19(C-10); 50.93(d, C-12 or C-15, ⁴*J*(F-C¹²⁽¹⁵⁾)=4.8 Hz); 50.70(d, C-15 or C-12, ⁴*J*(F-C¹⁵⁽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).

FT-IR(solid in ATR, ν cm⁻¹): 3034w; 2848w; 1723m; 1640s; 1616s; 1502m; 1483m; 1431vs; 1384m; 1354m; 1298m; 1283w; 1250s; 1203m; 1262w; 1114w; 1089w; 1043w; 992m; 946m; 884m; 835w; 802m; 732w.

Exemplul 3b: acidul 1-etil-6,8-dicloro-7-(4-acetil-3-metil-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (Ac6CIPQ 29) (p.t. = 210,3-211,7^oC, randament reactie + purificare 60%)



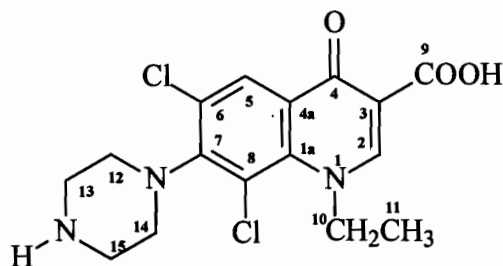
Ac6CIPQ-29

¹H-NMR(dmso-d₆, δ ppm, *J* Hz): 8.95(s, 1H, H-2); 8.27(s, 1H, H-5); 4.75(m, 2H, H-17); 4.16(m, 1H, H-22); 3.70(m, 2H, H-piperazine); 3.40-3.30(m, 4H, H-piperazine); 2.08(s, 3H, H-26); 1.42(t, 3H, H-18, 7.1); 1.24(d, 3H, H-24, 5.2).

FT-IR(solid in ATR, ν cm⁻¹): 3039w; 2976w; 2951m; 2931m; 2847m; 1715vs; 1599vs; 1551m; 1504w; 1481m; 1413vs;

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

Se incalzeste la reflux, sub agitare intensa o solutie formata din 1,9 g de acidul 1-etil-6,8-dicloro-7-(4-acetil-piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (Ac6CIPQ-50) si 30 g solutie NaOH 33% conc, timp de 6 ore. La finalul regimului, masa de reactie aduce la pH 7 cu o solutie de acid acetic 30 %. Precipitatul format se spala cu apa, se usuca si se recrystalizeaza din dimetilformamida. Se obtin 0,48 g produs ((p.t.⁰ 228,2-230,4⁰C; randament -58,6 %).

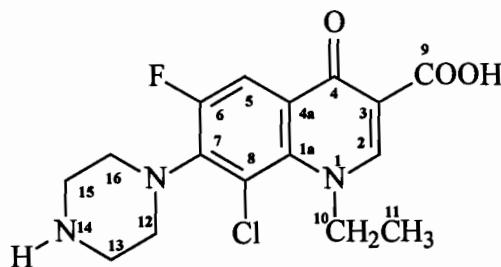
**6CIPQ-50**

¹H-NMR(dms_o-d₆, δ ppm, J Hz, T=298K): 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. A₂B₂); 2.88((m, 4H, H-13, H-15, syst. A₂B₂); 1.38(t, 3H, H-18, 7.1).

FT-IR(solid in ATR, ν cm⁻¹): 3062w; 2854w; 1619vs; 1560s; 1492m; 1429s; 1396m; 1343vs; 1279m; 1239s; 1346m; 1168w; 1119m; 1090w; 1038w; 996w; 933w; 911w; 860w; 820w; 768w; 740m; 710w; 656w.

Prin acelasi procedeu au fost preparati urmatoorii compusi :

Exemplul 4a: acidul 1-etil-6-fluoro-7-piperazinil-8-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (FPQ 50) (p.t. = 227-230⁰C, randament reactie + purificare 63%)

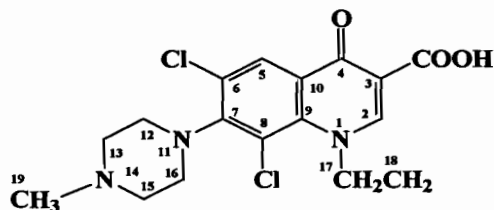
**FPQ-50**

$^1\text{H-NMR}$ (dms o -d $_6$, δ ppm, J Hz, $T=313\text{K}$): 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, deuterable); 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).

$^{13}\text{C-NMR}$ (dms o -d $_6$, δ 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 in ATR, ν cm^{-1}): 3053w; 2875m; 1632vs; 1608vs; 1527m; 1436vs; 1337s; 1297m; 1235s; 1202m; 1189m; 1118w; 1093m; 1027w; 938w; 890m; 819w; 788w; 751w; 640w.

Exemplul 4b: acidul 1-etil-6,8-dicloro-7-(3-metil-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (6CIPQ 29) (purificare prin separare cromatografica (coloana cu silicagel; eluent :cloroform:tetrahidrofuran: acid acetic = 10:2:1); randament reactie + purificare 40%)



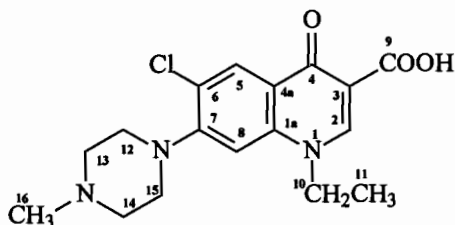
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, $T=333\text{K}$): 8.89(s, 1H, H-2); 8.27(d, 1H, H-5); 4.85(q, 2H, H-10); 3.35(m, 2H, H-16, H-12); 3.17(m, 4H, H-13, H-15); 2.28(s, 3H, H-14'); 1.41(t, 3H, H-11, 7.1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ 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).

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 moli acid 1-etil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (3,25 g), 0,11 moli 4-metil-piperazina (11,01 g; 13,3 ml) si piridina (100 ml) se incalzeste sub agitare energica timp de 6 ore la reflux. 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 7,2 cu o solutie de hidroxid de sodiu

2N. Precipitatul format se filtreaza, se spala cu apa si dupa uscare se recrystalizeaza din N,N-DMF. Se obtin 1,51 g produs pur (p.t. = 253,2-258,2⁰C; randament reactie + purificare 39,2 %).



PCIX

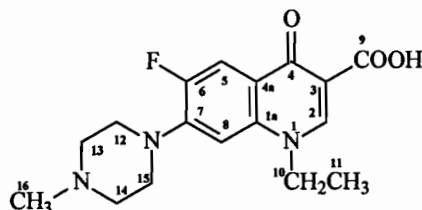
¹H-NMR(dmso-d₆, δ ppm, J Hz, T=333K): 15.13(bs, 1H, H-9, deuterable); 8.95(s, 1H, H-2); 8.24(s, 1H, H-5); 7.31(s, H-8); 4.58(q, 2H, H-10, 7.1); 3.25(m, 2H, H-12, H-15, syst. A₂B₂); 2.55(m, 2H, H-13, H-14, syst. A₂B₂); 2.28(s, 3H, H-16); 1.43(t, 3H, H-11, 7.1).

¹³C-NMR(dmso-d₆, δ ppm, T=333K): 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 in ATR, ν cm⁻¹): 3044w; 3001w; 2975w; 2942m; 2926m; 2842w; 2797m; 1728s; 1608s; 1513s; 1464vs; 1441vs; 1387m; 1367s; 1286s; 1242s; 1199m; 1136m; 1117m; 1075m; 1052w; 1002m; 981w; 948m; 908m; 839m; 806w; 686m.

Prin acelasi procedeu a fost preparat si urmatorul 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 reactie:piridina, temperatura de reactie – temperatura de reflux, timp reactie 8 ore, p.t. = 269,2-271,8⁰C, randament reactie + purificare 66%)



PF

¹H-NMR(dmso-d₆, δ ppm, J Hz, T=333K): 15.20(bs, 1H, H-9, deuterable); 8.91(s, 1H, H-2); 7.91(d, 1H, H-5, ³J(F-H⁵)=13.4 Hz); 7.16(d, H-8, ⁴J(F-H⁸)=7.3 Hz); 4.57(q, 2H, H-10, 7.1); 3.34(m, 2H, H-12, H-15, syst. A₂B₂); 3.18(s, 3H, H-16); 2.52(m, 2H, H-13, H-14, syst. A₂B₂); 1.43(t, 3H, H-11, 7.1).

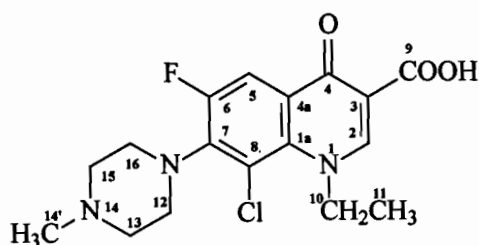
FT-IR(solid in ATR, ν cm^{-1}): 3057w; 3011w; 2966w; 2915m; 2934m; 2884m; 2844m; 2805w; 1732s; 1614s; 1520m; 1473vs; 1440vs; 1401m; 1372s; 1291s; 1249s; 1199s; 1137s; 1103m; 1079m; 1056w; 1040m; 1007m; 951m; 928m; 890m; 853w; 832m; 804w; 749m; 705w.

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

Peste o solutie de acid 1-etil-6-cloro-7-(4-metil-piperazinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (PCIX) (3,5 g ; 0,01 moli) in cloroform (150 ml), se adauga 3,5 ml acid acetic glacial, apoi se picura, sub agitare la temperatura camerei, clorura de sulfuril (4,13 g; 0,03 moli; 2,3 ml), dupa care, se agita masa de reactie timp de o ora, la aceasi temperatura. Se mai picura inca o prtie de clorura de sulfuril si se agita masa de reactie inca 3 ore la temperatura camerei. Solutia cloroformica se spala cu 2 x 150 ml de apa si se separa. Solutia apoasa separata se aduce la pH 7 cu o solutie de acid acetic 10%, dupa care se extrage cu cloroform (2x150 ml). Stratul organic separat se usuca pe sulfat de sodiu anh., si se concentreaza. Produsul brut (3,6 g) se purifica prin separare cromatografica (coloana cu silicagel; eluent :cloroform:metanol:piridina = 8:2:0,1). Se obtin 1,7 g produs pur (p.t.^o 223,4-226,6^oC; randament – 44%).

Prin acelasi procedeu a fost preparat si urmatorul 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 dimetilformamida; p.t. = 219,6-221,5^oC, randament reactie + purificare 58%)



FPQ-51

¹H-NMR(dms_o-d₆, δ ppm, J Hz, T=333K): 8.90(s, 1H, H-2); 8.00(d, 1H, H-5, ³ J (F-H⁵)=12.1 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).

¹³C-NMR(dms_o-d₆, δ ppm): 175.88(d, C-4, ⁴ J (F-C⁴)=2.4 Hz); 165.06(C-9); 155.80(d, C-6, J (F-C⁶)=251.3 Hz); 152.42(C-2); 143.70(d, C-7, ² J (F-C⁷)=15.2 Hz); 136.48(C-1a); 123.53(d, C-4a,

$^3J(\text{F}-\text{C}^{4a})=7.1$ Hz); 118.93(C-8); 110.79(d, C-5, $^2J(\text{F}-\text{C}^5)=23.7$ Hz); 107.72(C-3); 54.90(C-14'); 52.96(C-10); 50.49(d, C-16, C-12 $^4J(\text{F}-\text{C}^{16})=4.9$ Hz); 45.80(C-13, C-15); 15.54(C-11).

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

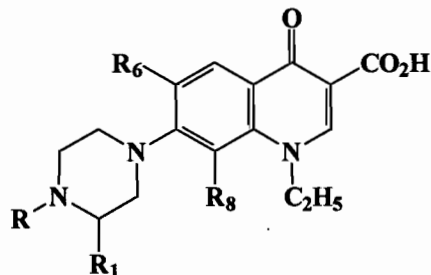
În scopul determinării proprietății antimicrobiene pe care o pot avea chinolonele, s-a recurs la metoda diluțiilor seriate în vederea stabilirii unei concentrații minime inhibitorii (CMI) și a tipului de acțiune pe care acestea le au față de tulpini bacteriene test, frecvent întâlnite în tehnologiile farmaceutice (activitate bactericida-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 6538, *Staphylococcus aureus* ATCC 8739 și *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027.

Tabel : Activitatea antimicrobiană „in vitro” a chinolonelelor

Denumire compus	Concentrație minimă inhibitorie ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 6538	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 8739	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027
NCIX	0,32	1,28	5,12
PCIX	0,32	1,28	5,12
NF	<0,08	0,32	0,32
FPQ50	2,00	4,00	ND
PF	<0,08	1,28	1,28
FPQ 51	2,00	4,00	ND

REVEDICARI

1. Derivatii chinolonici, cu formula generala I



I

caracterizati prin aceea ca : 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 revendicarii 1, **caracterizat prin aceea ca**, este acidul 1-etil-6-cloro-7-(3-metil-piperazinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic.

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

5. Derivat chinolonic, conform revendicarii 1, **caracterizat prin aceea ca**, 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 derivatilor chinolonici, definiti in revendicarea 1, in care: R_6 este fluor sau clor; $R=R_1$ este hidrogen iar R_8 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 R_6 este fluor sau clor iar $R=R_1=R_8$ este un atom de hidrogen;

b) reactia de clorurare cu clorura de sulfuril, in mediu de cloroform la temperatura camerei a derivatului chinolonic definit in revendicarea 1, in care R_6 este fluor sau clor; R este acetil, iar $R_1=R_8$ este un atom de hidrogen;

c) hidroliza in mediu de hidroxid de sodiu 33 % la fierbere, timp de 6 ore a derivatului chinolonic definit in revendicarea 1, in care R_6 este fluor sau clor; R este acetil, R_1 este hidrogen iar R_8 este un atom clor. La finalul regimului, masa de reactie aduce la pH 7 cu o solutie de acid acetic 30 %. Precipitatul format se spala cu apa, se usuca si se recrystalizeaza din dimetilformamida.

7. Procedeu de preparare a derivatilor chinolonici, definiti in revendicarea 1, in care R este hidrogen, R_1 este metil iar R_8 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 care R este hidrogen, R_1 este metil iar R_8 este un atom de hidrogen;

b) reactia de clorurare cu clorura de sulfuril, in mediu de cloroform la temperatura camerei a derivatului chinolonic definit in revendicarea 1, in care care R este acetil, R_1 este metil iar R_8 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 care R este acetil, R_1 este metil iar R_8 este un atom de clor. La finalul regimului de reactie, masa de reactie se concentreaza, iar produsul brut se recrystalizeaza din dimetilformamida

8. Procedeu de preparare a derivatilor chinolonici, definiti in revendicarea 1, in care R_6 este fluor sau clor, R este metil, R_1 este hidrogen iar R_8 este un atom clor, **caracterizat prin aceea ca**, are loc prin reactia de clorurare cu clorura de sulfuril, in mediu de cloroform la temperatura camerei, in prezenta acidului acetic glacial, a derivatului chinolonic definit in revendicarea 1, in care care R_6 este fluor sau clor, R este metil, $R_1 = R_8$ este un atom de hidrogen. La finalul regimului de reactie solutia cloroformica se spala cu apa si se separa. Stratul apos se aduce la pH 7 cu acid acetic 10 % si se extrage cu cloroform. Stratul cloroformic separat si anhidrizat se concentreaza la rotavapor. Produs brut se purifica prin recrystalizare din dimetilformamida pentru derivatul chinolonic definit in revendicarea 1 in care R_6 este fluor sau prin separare cromatografica pentru derivatul chinolonic definit in revendicarea 1 in care R_6 este clor.