



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2018 00767

(22) Data de depozit: 02/10/2018

(41) Data publicării cererii:
29/05/2020 BOPI nr. 5/2020

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE- DEZVOLTARE CHIMICO-
FARMACEUTICĂ - ICCF, CALEA VITAN
NR.112, SECT.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;
• TĂNASE CONSTANTIN,
ȘOS. ALEXANDRIEI NR. 11, BL. C11,
SC. E, ET. 2, AP. 69, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO

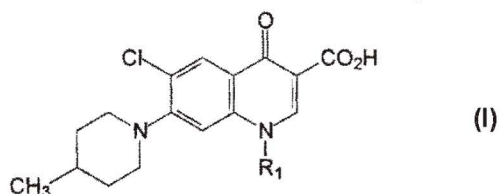
(54) DERIVAȚI DE 6-CLOROCHINOLONE CU ACTIVITATE
ANTIMICROBIANĂ

(57) Rezumat:

Invenția se referă la derivați cu structură chinolonă cu activitate antimicrobiană. Derivații, conform invenției, sunt derivați 6-cloro-chinolonici cu formula generală I,

în care R¹ este alil, izo-propil sau benzil.

Revendicări: 4

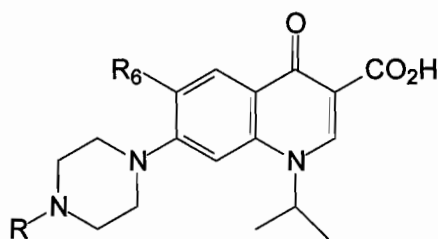


OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
 - Cerere de brevet de invenție
 Nr. a 2018 0767
 Data depozit 02-10-2018

Derivati de 6-clorochinolone cu activitate antimicrobiana

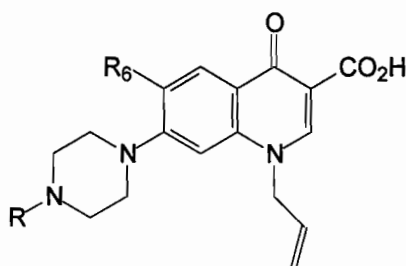
Inventia se refera la derivati cu structura chinolonica cu activitate antimicrobiana si procedee de preparare al lor.

Se cunosc dervatii substituiti ai acizilor 1-izopropil-chinolin-3-carboxilici definiti prin structura generala :



in care substituentii au diferite semnificatii; R este H, alchil iar R₆ este un atom de halogen, care prezinta activitate antibacteriana atat impotriva bacteriilor gram-pozitive cat si a celor gram-negative [Yokata T. JP 03 07 283, 1991, cf. CA :114, P226770j; Itoh Y.; Kato H.; Ger. Offen DE 34 33 924 A1, 1984 ; Renau T.E.; Sanchez J.P.; J.Med. Chem., 1996, 39, 7299-735; Bouzard D.; Di Cesare P.;J.Med.Chem., 1989,32, 537-542] sau R =metil, R₆ = H [RO125300]

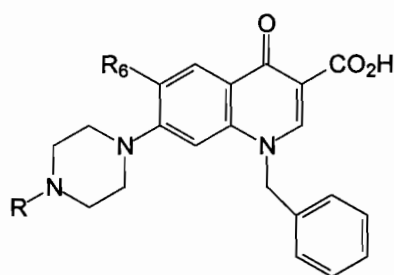
Se cunosc, de asemenea, dervatii substituiti ai acizilor 1-alil-chinolin-3-carboxilici definiti prin structura generala :



in care substituentii au diferite semnificatii; R este H, alchil, iar R₆ este un atom de halogen, care prezinta activitate antibacteriana atat impotriva bacteriilor gram-pozitive cat si a celor gram-negative [Koga H; Itoh A.; Murayama S.; J.Med. Chem.,1980,23, 1358-1363; Pesson M; Ger.Offen DE 28 409 10 ,1979]

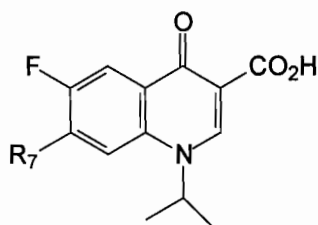
Se cunosc si dervatii substituiti ai acizilor 1-benzil-chinolin-3-carboxilici definiti prin structura generala :

Supera
 MINISTERUL ECONOMIEI
 C.C.F.
 BUCUREȘTI
 ROMANIA



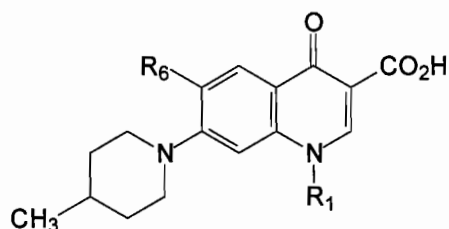
in care substituentii au diferite semnificatii; R = H, alchil, R₆ = halogen, care prezinta activitate antibacteriana atat impotriva bacteriilor gram-pozitive cat si a celor gram-negative [Koga H.; Itoh A.; Murayama S.; J.Med. Chem. ,1980,23, 1358-1363; Bouzard D.; Di Cesare P.;J.Med.Chem., 1989,32, 537-542]

Din brevetul RO 125 300 B1 se cunosc derivatii substituiti ai acizilor 6-fluoro-1-izopropil-chinolin-3-carboxilici definiti prin structura generala :



in care substituentii au diferite semnificatii: R₇ = 3-metil-piperazinil, 3-metil-piperidinil, morfolinil, care prezinta activitate antibacteriana atat impotriva bacteriilor gram-pozitive cat si a celor gram-negative. Se cunoaste si un procedeu de preparare a derivatilor reprezentati prin structura generala de mai sus.

Se cunosc, de asemenea derivatii substituiti ai acizilor 7-(4-metil-piperidinil)-chinolin-3-carboxilici definiti prin structura generala:

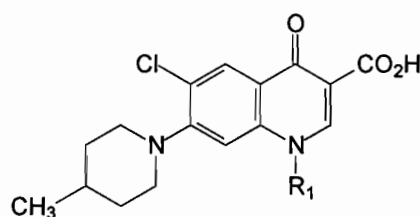


in care substituentii au diferite semnificatii; R₆ este F, H, metil iar R₁ este alil, izopropil sau benzil si un procedeu de preparare a lor [L. Pintilie si altii, Biotehmol.Lett.,2003,8(2), 1200; L.



Pintilie si altii, Roumanian Biotechnological Letters., 2003 , 8(3), 1303-1309, L. Pintilie si altii, Roum. Biotechnol.Lett.,2003,8(2),1215]

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

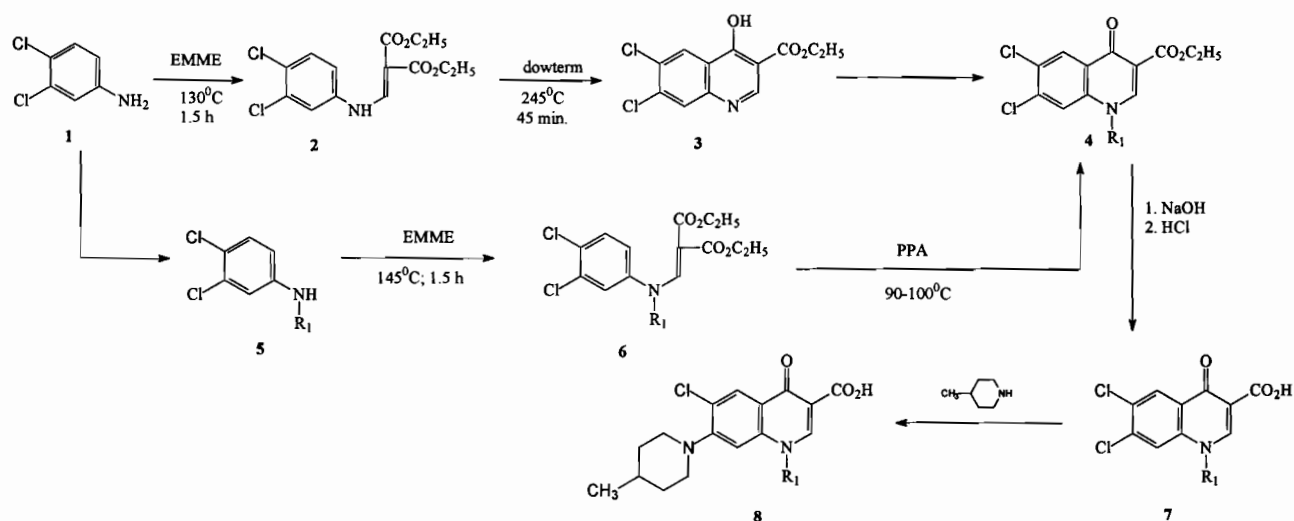


I

in care R₁ este alil, izopropil sau benzil.

Acesti derivati se prepara prin sinteza prin metoda descrisa in Schema de Reactie Nr.1.

Schema de reactii Nr.1



Aceasta metoda consta in reactia de condensare a 3,4-dicloroanilinei (1) cu etoximetilenmalonatul de etil la temperatura de 130°C, timp de 1,5 ore si ciclizarea anilinometilenmalonatului (2) obtinut in dowterm la 240-250°C, timp de 45 minute. Intermediarul (3) (esterul etilic al acidului 6,7-dicloro-4-hidroxi-chinolin-3carboxilic) este supus in continuare reactiei de alchilare cu halogenura de alckil: clorura de alil sau clorura de benzil, in prezenta de carbonat de potasiu si in mediu de N,N-dimetilformamida. Esterul etilic (4) (unde R₁ este alil sau benzil) este supus in continuare, unei reactii de hidroliza, iar acidul chinolin-

3carboxilic (7) in urma unor reactii de substitutie regiospecifica a clorului din pozitia 7 conduce la compusii (8). Pentru obtinerea derivatilor de acid chinoli-3-carboxilic, unde R_1 este *izopropil* s-a utilizat metoda Gould-Jacobs modificata, in care, reactia etoximetilenmalonatului de etil are loc cu o anilina N-monosubstituita (5). Anilina (5) se obtine prin reactii de aminare reductiva a unor cetone cu triacetoxiborohidrura de sodiu. Anilina (5) este supusa in continuare reactiei de condensare cu etoximetilenmalonatul de etil la temperatura de 150-160°C, timp de 1-2 ore. Pentru a induce ciclizarea cu formarea directa a N-alchil-4-oxo-chinolin-3-carboxilatului de etil (4) (unde R_1 este *izopropil*), este necesara prezenta unui acid puternic (de exemplu acidul polifosforic).(reactia de ciclizare a compusului (6) se desfasoara la o temperatura de 80-100°C, timp de 1-2,5 ore). Esterul etilic (4) (unde R_1 este *izopropil*)este supus unei reactii de hidroliza , iar acidul chinolin-3carboxilic (7) in urma unor reactii de substitutie regiospecifica a clorului din pozitia 7 conduce la compusii finali (8).

Exemplul 1: Sinteza esterului etilic al acidului 6,7-dicloro-4-hidroxi chinolin-3-carboxilic - 6ClQE

Solutia formata din 3,4-dicloro-anilina (63,35 g; 0,387 moli) si etoximetilen malonatul de etil(EMME) (85,39 g, 0,387 moli) se incalzeste timp de 1,5 ore, sub agitare , la temperatura de 130°C, cu indepartarea concomitenta a alcoolului etilic rezultat in urma reactiei de condensare; [(3,4-dicloro-anilino)-metilen]-malonatul de dietil rezultat fara a fi separat din masa de reactie, se toarna peste Dowterm (250 ml) incalzit la 245°C. Se incalzeste amestecul de reactie, sub agitare intensa, timp de 45 de minute, la temperatura mentionata mai sus, cand are loc si indepartarea alcoolului etilic rezultat in urma reactiei de condensare. Se raceste la 20°C si se filtreaza precipitatul format, care se spala cu acetona si se usuca. Se obtin 105 g ester etilic al acidului 6,7-dicloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic (p.t.^o 310-315°C; randamentul global 87%).

¹H-RMN(dmso-d₆, δ ppm, J Hz): 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).

Puritate ~80%. Amestec cu 5,6-Cl2.

Exemplul 2: Sinteza esterului etilic al acidului 1-alil-6,7-dicloro-4-hidroxi chinolin-3-carboxilic - 6ClAQE



Se incalzeste sub agitare un amestec format din N,N-dimetilformamida – 110 ml, ester etilic al acidului 6,7-dicloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic (6ClQE) (7,77 g (92%), 0,025 moli), si carbonat de potasiu (12,34 g (98 %); 0,0875 moli) timp de 1 ora la 100°C, dupa care se raceste la 80°C. Se adauga apoi clorura de alil (6,83 g (98 %), 0,0875 moli, 7,27 ml) si se incalzeste masa de reactie sub agitare la 90-100°C, timp de 4 ore. La sfarsitul regimului, masa de reactie se raceste sub agitare la 20°C, se toarna peste 400 ml apa si se aduce la un pH 4-4,5 prin picurare de acid acetic. Se filtreaza si se spala cu multa apa. Dupa uscare, produsul obtinut se purifica prin recristalizare din N,N-dimetilformamida. Se obtin 4,89 g produs pur (p.t. 158-160°C; randament global reactie + purificare 54 %).

¹H-RMN(CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1,47-1,52(3H,CH₃); 4,55-4,7 (2H,CH₂);5 (2H, CH₂);5,25-5,4 (1H,H trans);5,5-5,6 (1H, H cis);6-6,1 (1H, CH);7,82 (1H,CHarom); 8,59 (1H, CH arom.); 8,95 (1H,CH arom.)

Exemplul 3: Sinteza esterului etilic al acidului 1-benzil-6,7-dicloro-4-hidroxi chinolin-3-carboxilic - 6ClBzQE

Se incalzeste, sub agitare un amestec format din N,N-dimetilformamida – 110 ml, ester etilic al acidului 6,7-dicloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic (6ClQE) (7,77 g (92%), 0,025 moli), si carbonat de potasiu (12,34 g (98 %); 0,0875 moli) sub agitare timp de 1 ora la 100°C, dupa care se raceste la 80°C. Se adauga apoi clorura de benzil (16 g (99 %), 0,125 moli; 14,55 ml) si se incalzeste masa de reactie sub agitare la 100°C, timp de 4 ore. La sfarsitul regimului, masa de reactie se raceste sub agitare la 20°C, dupa care se dilueaza cu 500 ml apa, se aduce la pH 4-4,5 prin picurare de acid acetic, se filtreaza si se spala cu apa. Produsul umed obtinut, dupa uscare, se recristalizeaza din N,N-dimetilformamida. Se obtin 8,02 g produs pur (p.t. 222-224°C; randament global reactie + purificare 76,73 %).

¹H-RMN(CDCl₃, δ ppm, J Hz): 1,45 (3H,CH₃); 4,6 (2H,CH₂);5,98 (2H, CH₂); 7,2 (2H, CH arom.); 7,43(3H, CH arom); 8,24 (1H, CH arom.); 8,71 (1H,CHarom.);9,4 9 (1H,CH arom.)

Exemplul 4: Sinteza acidului 1-alil-6,7-dicloro-4-hidroxi chinolin-3-carboxilic - 6ClAQA

Se incalzeste la reflux, sub agitare timp de 1,5 ore amestecul de reactie format din esterul etilic al acidului 1-alil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4oxo-chinolin-3-carboxilic (6ClAQE) (4,89 g (90 %); 0,013 moli) si o solutie apa-etanol de hidroxid de sodiu (NaOH – 1,25 g(96%); 0,03 moli;



apa-30 ml, etanol-30 ml). Se adauga carbune activ, se agita inca 30 de minute la aceeasi temperatura, se filtreaza, se mai adauga 60 ml apa si se precipita acidul 1-alil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4oxo-chinolin-3-carboxilic prin picurare de acid acetic glacial, pana la pH 4,5. Se filtreaza produsul brut, se spala cu apa pana la pH neutru si se usuca. Dupa recrystalizarea din N,N-dimetilformamida se obtin 1,9 g (p.t. 243-245°C, randament reactie +purificare 48 %)

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz}): = 5,2 (2\text{H}, \text{CH}_2); 5,36 (1\text{H}, \text{CH-cis}); 5,58 (1\text{H}, \text{CH-trans}); 6,09 (1\text{H}-\text{CH}); 8.06 (1\text{H}, \text{CH arom.}); 8,67 (1\text{H}, \text{CH arom.}); 9,20(1\text{H}, \text{CH arom.});$

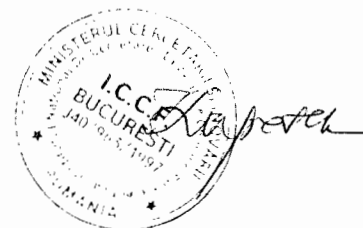
Exemplul 5: Sinteza acidului 1-benzil-6,7-dicloro-4-hidroxi chinolin-3-carboxilic - 6ClBzQA

Se incalzeste la reflux, sub agitare timp de 2 ore amestecul de reactie format din ester etilic al acidului 1-benzil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4oxo-chinolin-3-carboxilic (6ClBzQE) (7,8 g (90 %); 0,018 moli) si o solutie apoasa de hidroxid de sodiu (NaOH - 4,125 g(96%); 0,099 moli; apa-150 ml). Se adauga carbune activ, se agita inca 30 de minute la aceeasi temperatura, se filtreaza, se mai adauga 150 ml apa si se precipita acidul 1-benzil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4oxo-chinolin-3-carboxilic prin picurare de acid acetic glacial, pana la pH 4,5. Se filtreaza produsul brut, se spala cu apa pana la pH neutru, si se usuca. Dupa recrystalizarea din N,N-dimetilformamida se obtin 3,5 g (p.t. 248-250°C, randament reactie +purificare 54,7 %)

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz}): 5,74 (2\text{H}, \text{CH}_2); 7,2 (3\text{H}, \text{CH-C arom}); 7,45 (2\text{H}, \text{CH-arom}); 7,99 (1\text{H}, \text{CH arom}); 8,65 (1\text{H}, \text{CH arom.}); 9,26 (1\text{H}, \text{CH arom.});$

Exemplul 6: Sinteza acidului 1-izopropil-6,7-dicloro-4-hidroxi chinolin-3-carboxilic - 6ClizoPrQA

Se adauga borohidru de sodiu (15,71 g) la un amestec format din 3,4-dicloro-anilina (8,26 g (98%) 0,05 moli), acetat de sodiu (21,03 g), acetona (40 ml), acid acetic (39,2 ml) si apa (78 ml) sub agitare si racire. Dupa 2 ore se alcalinizeaza cu bicarbonat de sodiu si se extrage cu 2 x 200 ml cloroform. Extractele cloroformice se spala cu o solutie saturata de clorura de sodiu, se usuca pe sulfat de sodiu anhidru si se concentreaza la rotavapor. Peste uleiul ramas (11 g) se adauga dietiletoximetilenmalonat de etil (11,03 g (98%), 0,05 moli; 10,2 ml), si se incalzesc sub agitare timp de o ora la 150-160°C. Masa de reactie se toarna apoi peste 180 g acid polifosforic si se incalzeste sub agitare energica, timp de 1 ora la 90-100°C ; dupa racire se toarna apoi peste 350 ml apa. Esterul etilic al acidului 1-izopropil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic se extrage din solutia apoasa acida cu 2x200 ml cloroform. Solutia cloroformica



separata se mai spala inca o data cu 200 ml apa, se usuca pe sulfat de sodiu anhidru si se concentreaza. Esterul brut fara a fi izolat se supune reactiei de hidroliza. Peste esterul brut concentrat se aduga o solutie apa-etanol de hidroxid de sodiu (20 g NaOH, apa-95 ml, etanol-95 ml) si se refluxeaza timp de 1,5 ore. Se adauga carbune decolorant, se filtreaza si se precipita acidul chinolin-3-carboxilic prin picurare de acid acetic. Produsul brut obtinut se recrystalizeaza de doua ori din N,N- dimetilformamida. Se obtin 4,6 g acidului 1-izopropil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6ClizoPrQA) (p.t.-248-250°C, randament global reactii +purificare 30% fata de 3,4-dicloro-anilina).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz}): 1,685 (6 \text{ H}, 2\text{CH}_3); 5,185 (1\text{H}, \text{CH}); 8,14 (1\text{H}, \text{CH arom.}); 8,60 (1\text{H}, \text{CH arom.}); 9,105 (1\text{H}, \text{CH arom.})$

Exemplul 7: Sinteza acidului 1-izopropil-6-cloro-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo- chinolin-3-carboxilic - 6CIPQ 12

Un amestec format din acid 1-izopropil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6ClizoPrQA) (1,53 g (98 %), 0,005 moli), 4-metil-piperidina (2,53 g (98%), 0,025 moli; 3,0 ml) si N,N-dimetilformamida (12 ml) se incalzeste sub agitare energica timp de 10 ore la temperatura de 110-120°C. La sfarsitul regimului, masa de reactie racita la 20°C, se dilueaza cu 30 ml apa si se neutralizeaza cu acid acetic conc., dupa care se raceste timp de 24 de ore (p.t.⁰ 0-5°C) pentru precipitarea completa a compusului. Produsul brut obtinut se purifica prin recrystalizare din N,N-dimetilformamida. Se obtin 1,1 g produs pur (spot cromatografic unic: R_f acid = 0,753 fata de R_f 6CIPQ12 = 0,875 (sistem eluare cloroform-metanol-amoniac conc. = 43:43:14; suport -silica gel 60F 254; p.t. 258-260°C.; randament reactie + purificare 63,95 %).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz}): 1,02 (3\text{CH}_3\text{-piperidina}); 1,45\text{-}1,88 (11 \text{ H}: 5\text{H}, \text{CH si CH}_2 \text{ din piperidina}, 6 \text{ H}, 2\text{CH}_3\text{-isopropil}); 2,75\text{-}2,85 \text{ si } 3,6\text{-}3,71 (4\text{H}, \text{CH}_2\text{-piperidina}); 4,9 (1\text{H}, \text{CH}); 7,11 (1\text{H}, \text{CH arom.}); 8,42 (1\text{H}, \text{CH arom.}); 8,80 (1\text{H}, \text{CH arom.})$

Exemplul 8: Sinteza acidului 1-benzil-6-cloro-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo- chinolin-3-carboxilic - 6CIPQ 11

Un amestec format din acid 1-benzil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6ClBzQA) (1,06 g (98 %), 0,0033 moli), 4-metil-piperidina (3,34 g (98%), 0,033 moli; 4 ml) si piridina (50 ml) se incalzeste sub agitare energica timp de 20 ore la temperatura de



reflux. La sfarsitul regimului, masa de reactie racita la 20°C, se dilueaza cu 60 ml apa si se neutralizeaza cu acid acetic conc., dupa care se raceste timp de 24 de ore (0-5°C) pentru precipitarea completa a compusului. Produsul brut obtinut se purifica prin recristalizare din N,N-dimetilformamida. Se obtin 0,88 g produs pur (spot cromatografic unic R_f acid = 0,784 (vizualizare la 254 nm) si R_f 6CIPQ 11= 0,686 (sistem eluare cloroform-metanol-amoniac conc. = 43:43:14; suport -silica gel 60F 254; p.t. = 244-246°C; randament reactie + purificare 64,9 %). ¹H-RMN(dmsod6, δ ppm, J Hz): 0,95 (3H,CH₃ piperidina); 1,15-1,65 (5H, CH si CH₂ din piperidina); 2,6-2,75 si 3,25-3,4 (4H, CH₂-piperidina); 5,83 (2H, CH₂); 7,16 (1H, CH arom.); 7,25-7,4 (5H, CH-arom.); 8,17 (1H,CH arom.); 9,23 (1H,CH arom.);

Exemplul 9: Sinteza acidului 1-alil-6-cloro-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic - 6CIPQ 4

Un amestec format din acid 1-alil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6CIAQA) (1,37 g(98 %), 0,0045 moli), 4-metil-piperidina (1,97 g (98%), 0,0195 moli; 234 ml) si piridina (12 ml) se incalzeste sub agitare energica timp de 11 ore la temperatura de 110°C. Sfarsitul regimului de reactie se determina prin CSS: suport Silica Gel 60 F 254, sistem de eluare : cloroform:metanol:amoniac conc.-43:43:14; R_f acid = 0,716 si R_f 6CIPQ4= 0,766. La sfarsitul regimului, masa de reactie se dilueaza cu 40 ml apa si se aduce la pH 7-7,5 cu acid acetic concentrat. Precipitatul format se filtreaza, se spala cu apa si cu alcool metilic. Se obtine, dupa recristalizare din dimetilformamida, 1 g produs pur (spot cromatografic unic;p.t.=198-200°C; randament reactie + purificare 60,97 %).

¹H-RMN(dmsod6, δ ppm, J Hz): 0,95 (3H,CH₃ -piperidina, J= 6,2 Hz); 1,25-1,8 (5H,CH si CH₂-piperidina); 2,7-2,8 si 3,4-3,5 fiecare 2H CH₂-piperidina); 5,15 (2H, CH₂); 5,25 (1H, H trans);5,32 (1H, CH-cis); 6,08 (1H-CH);7,2 (1H,CH arom.);8,15 (1H,CH arom.); 8,92 (1H, CH arom.).

S-a determinat activitatea antibacteriană *in vitro* pentru compușii prezentați la exemplele 7,8 si 9. Testarea activității antibacteriene s-a făcut pe o serie de specii bacteriene aflate în spectrul de activitate al chinolonelor utilizate actualmente în practica clinică. S-a determinat CMI în bulion Mueller-Hinton, utilizandu-se metoda microdiluțiilor. Tulpinile bacteriene față de care s-a făcut testarea sunt *E. Coli* ATCC25922, *S.aureus* ATCC29223 si *P.aeruginosa* ATCC 27853 .



S-a observat ca compusul 6CIPQ 4 (acidul 1-alil-6-cloro-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo- chinolin-3-carboxilic) are o activitate comparabila cu compusul FPQ 4 (acidul 1-alil-7-fluoro-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo- chinolin-3-carboxilic) pe toate cele 3 tulpini testate.

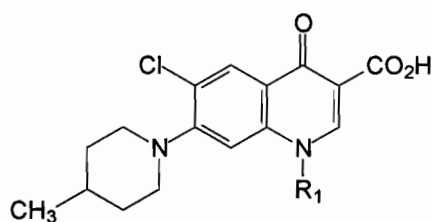
Concentratia minima inhibitorie ($\mu\text{g/ml}$) pentru 6-clorochinolonele sintetizate

Comp.	Organism (MIC $\mu\text{g/ml}$)		
	E. coli	St.aureus	Ps. aeruginosa
FPQ 4 L. Pintilie si altii, Biotehmol.Lett.,2003,8(2), 1200	12,5	1,56	>25
6CIPQ 4	12.5	1.56	>25
6CIPQ 11	>25	>25	>25
6CIPQ 12	>25	2	>25



REVENDICARI

1. Derivatii 6-cloro-chinolonic, cu formula generala I



I

caracterizati prin aceea ca R₁ este alil, izopropil sau benzil.

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

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

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

