



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2021 00548**

(22) Data de depozit: **14/09/2021**

(41) Data publicării cererii:
30/03/2023 BOPI nr. **3/2023**

(71) Solicitant:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE
CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF
BUCUREȘTI, 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;**
• **STARAS ADELA-IOANA,
STR. PRELUNGIREA BUCUREȘTI, NR.5,
BL.C19, SC.A, AP.3, ET.2, CĂLĂRAȘI, CL,
RO**

(54) AGENȚI ANTIMICROBIENI CU STRUCTURĂ CHINOLONICĂ

(57) Rezumat:

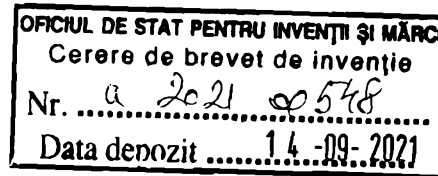
Invenția se referă la derivați cu structură chinolonă cu activitate antimicrobiană utilizați în tratamentul infecțiilor cauzate de microorganisme gram- pozitive și gram-negative. Derivații cu structură chinolonă, conform invenției, sunt definiți de formula generală I, în care R₆

este fluor, clor, hidrogen, metil, iar R₇ este 3,5-dimetil-piperazinil, homopiperazinil, piperazinil, 4-metil-piperazinil.

Revendicări: 9

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).



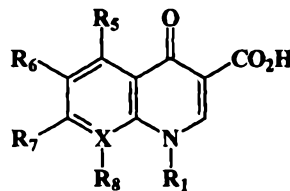


Agenti antimicrobieni cu structura chinolonica

Prezenta invenție se referă la derivați chinolone cu activitate antimicrobiană și la procedee de preparare al lor.

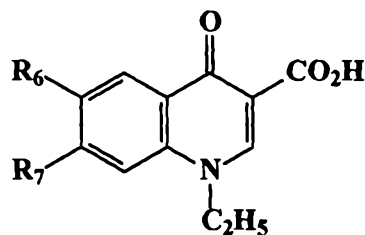
Chinolonele sunt agenți antimicrobieni cu un spectru larg de acțiune, obținuți prin sinteza chimică.

Se cunosc derivații de chinolone definiți prin structura generală :



în care substituenții au diferite semnificații bine definite, care prezintă activitate antibacteriană atât împotriva bacteriilor gram-pozitive cât și a celor gram-negativ. [US 4017622]; [Koga H.; Itoh A.; Murayama S.; J. Med. Chem. ,1980,23, 1358-1363; [US 292317], Jose A.; J. Med. Chem. 1991, 34,78-81];[EP 0191185]; [WO 9605192];[WO 89/06649]; [DE 2840910];[EP0235762];

Prezenta invenție largeste gama derivaților cu activitate antimicrobiană cu noi compuși care corespund formulei generale I:



I

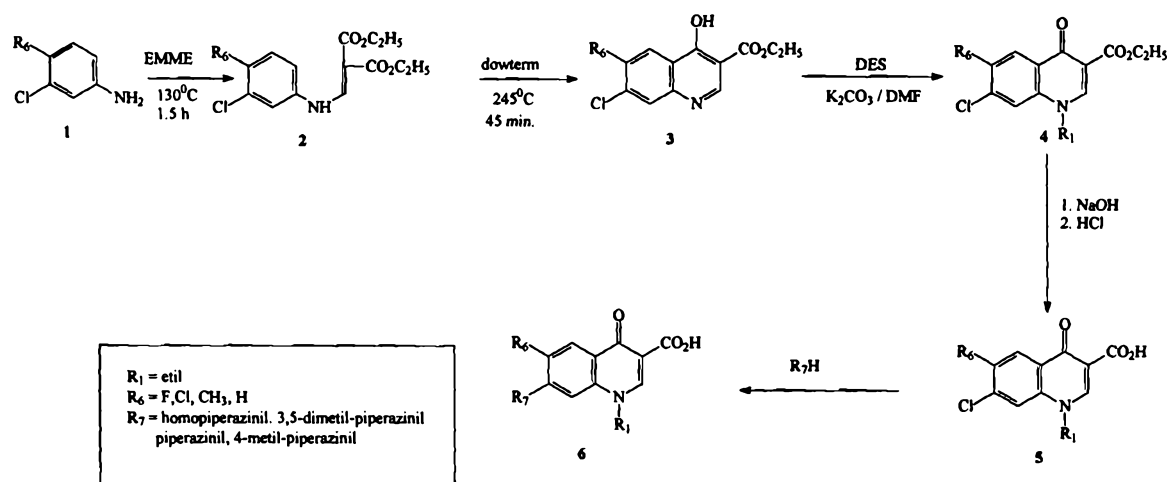
în care : R₆ este fluor, clor, hidrogen, metil , iar R₇ este 3,5-dimetil-piperazinil, homopiperazinil, piperazinil, 4-metil-piperazinil

Acesti derivati se prepara prin metoda Gould-Jacobs – schema de Reactii Nr.1. care consta in urmatoarele etape de sinteza:

❖ *Sinteza esterului etilic al acidului 6-(substituit/nesubstituit)-7-cloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic (3)*

Sinteza esterului etilic al acidului 6-(substituit/nesubstituit)-7-cloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic consta in reactia de condensare a unei aniline N-nesubstituite (1) cu etoximetilenmalonatul de etil la temperatura de 130°C, timp de 1-1,5 ore si ciclizarea anilinometilenmalonatului obtinut in dowterm timp de 45 min. la 250°C.

Schema de reactii Nr.1



❖ *Sinteza acidului 6-(substituit/nesubstituit)-7-cloro-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (5)*

Sinteza esterului etilic al acidului 6-(substituit/nesubstituit)-7-cloro-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic are loc printr-o reactie de alchilare pentru introducerea substituentului in pozitia 1 a nucleului chinolonic. Reactia de alchilare se desfasoara in mediu de N,N-dimetilformamida, in prezenta de carbonat de potasiu si utilizand drept agent de alchilare dietil sulfat. Esterul etilic (4) este supus unei reactii de hidroliza in mediu bazic.

❖ *Sinteza acidului 6-(substituit/nesubstituit)-7-substituit-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6)*

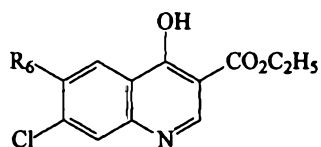
Sinteza acidului 6-(substituit/nesubstituit)-7-substituit-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6) se realizeaza prin reactii de substitutie regiospecifica a clorului din pozitia 7 a acidului (5).

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%).

Prin acelasi procedeu au fost preparati urmatoorii compusi, prezentati in Tabel 1:

Tabel 1 Esterul etilic al acidului 6-(substituit/nesubstituit)-7-cloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic (3)



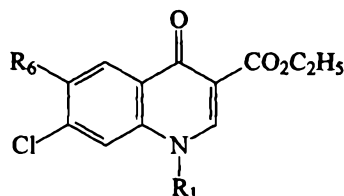
Exemplu	Compus	R _c	RMN spectra	IR spectra	p.t. °C
Exemplu 1	6ClQE	Cl	¹ H-RMN(dmso-d ₆ , δ ppm, J Hz): 8.63(s, 1H, H-2); 8.23(s, 1H, H-5(8)); 7.88(s, 1H, H-8(5)); 4.22(q, 2H, H-12, 7.1); 1.28(t, 3H, H-13, 7.1).	FT-IR(solid in ATR, v cm ⁻¹): 3142m; 3088s; 1693vs; 1604s; 1546m; 1516s; 1447m; 1378m; 1359w; 1331w; 1294m; 1266w; 1187m; 1122m; 1108m; 1028w; 966w; 909w; 888w; 860w; 827w; 800m; 756w; 679w; 647w; 620w.	310-315
Exemplu 1a	6FQE	F	¹ H-RMN(dmso-d ₆ , δ ppm, J Hz): 8.63(s, 1H, H-2); 7.97(d, 1H, H-5, ³ J(¹⁹ F- ¹ H)=9.6 Hz); 7.87(d, 1H, H-8, ⁴ J(¹⁹ F- ¹ H)=6.3 Hz); 4.23(q, 2H, H-12, 7.1); 1.28(t, 3H, H-13, 7.1).	FT-IR(solid in ATR, v cm ⁻¹): 3154m; 3099s; 2984m; 2907w; 1691vs; 1610vs; 1551s; 1530s; 1470s; 1379m; 1358m; 1293m; 1271m; 1251m; 1219w; 1190m; 1170m; 1104w; 1036m; 968w; 934w; 901w; 855w; 828w; 800m; 770w; 734w; 655w; 621w; 555w.	308-313
Exemplu 1b	6MeQE	CH ₃	¹ H-RMN(dmso-d ₆ , δ ppm, J Hz): 8.56(s, 1HH-2); 8.08(s, 1H, H-5(8)); 7.69(s, 1H, H-8(5)); 4.21(q, 2H, H-12, 7.1); 2.23(s, 3H, H-14); 1.28(t, 3H, H-13, 6.1).	FT-IR(solid in ATR, v cm ⁻¹): 3145m; 3114m; 3089s; 2985m; 1691vs; 1609vs; 1551m; 1466m; 1443m; 1377m; 1355m; 1286s; 1243w; 1195s; 1167s; 1109m; 1031m; 990m; 906w; 881m; 854w; 806m; 761w; 727w; 654w; 547w.	312-316
Exemplu 1c	HQE	H	¹ H-RMN(dmso-d ₆ , δ ppm, J Hz): 8.60(s, 1H, H-2); 8.15(d, 1H, H-5, 8.5); 7.68(d, 1H, H-8, 1.7); 7.44(dd, 1H, H-6, 1.7, 8.5); 4.22(q, 2H, H-12, 7.1); 1.28(t, 3H, H-13, 7.1).	FT-IR(solid in ATR, v cm ⁻¹): 3102s; 2981s; 2904m; 1694vs; 1611vs; 1588m; 1548s; 1528s; 1461m; 1401w; 1378m; 1350m; 1291m; 1270m; 1194s; 1140m; 1106w; 1076m; 1031w; 937w; 910w; 887w; 855w; 830w; 788s; 751w; 678w; 623w; 513w.	310-312

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

Un amestec format din N,N-dimetilformamida – 110 ml, 0,025 moli ester etilic al acidului 6,7-dicloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic (7,17 g), si 0,1125 moli carbonat de potasiu (15,86 g) se incalzeste sub agitare timp de 1 ora la 100°C, dupa care se raceste la 80°C. Se adauga apoi 0,1125 moli dietil sulfat (17,7 g) si se incalzeste masa de reactie sub agitare la 100°C, timp de 2,5 ore. La sfarsitul regimului, masa de reactie se filtreaza la cald (80°C) si se concentreaza la vid. Reziduul se extrage cu cloroform. Solutia cloroformica obtinuta se spala cu apa, se usuca pe sulfat de sodiu anhidru si se concentreaza la rotavapor.. Produsul brut se purifica prin recristalizare din isopropanol-apa.. Se obtin 4,74 g produs (p.t. 169,9-170,9°C; randament global reactie + purificare 60 %)- 6ClQEE

Prin acelasi procedeu au fost preparati urmatoorii compusi, prezentati in Tabel 2:

Tabel 2 Esterul etilic al acidului 1-substituit-6-(substituit/nesubstituit)-7-cloro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (4)



Exemplu	Compus	R ₁	R ₆	RMN spectra	IR spectra	p.t. °C
Exemplu 2	6ClQEE	etil	Cl	¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ ppm, J Hz): 8.52(s, 1H, H-2); 8.45(s, 1H, H-5); 7.56(s, 1H, H-8); 4.38(q, 2H, H-17, 7.1); 4.22(q, 2H, H-20, 7.3); 1.56(t, 3H, H-21, 7.3); 1.41(t, 3H, H-18, 7.1). ¹³ C-NMR(CDCl ₃ , δ ppm): 172.54(C-4); 165.10(C-19); 148.98(C-2); 137.59(Cq); 137.49(Cq); 130.04(Cq); 129.40(CH); 128.60(Cq); 117.71(CH); 111.74(Cq); 61.14(C-20); 49.19(C-17); 14.50(C-22); 14.46(C-18).	FT-IR (solid in ATR, v cm ⁻¹): 3071w; 2987w; 2936w; 1719vs; 1633m; 1610w; 1587s; 1532w; 1478m; 1447m; 1381w; 1328m; 1309m; 1258w; 1230m; 1211m; 1141w; 1123m; 1103m; 1024m; 961w; 936w; 912w; 884w; 865w; 850w; 802w; 748w; 678w; 647w; 625w; 591w; 535w; 492w; 474w; 428w.	169,9-170,9
Exemplu 2a	6FQEE	etil	F	¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ ppm, J Hz): 8.47(s, 1H, H-2); 8.23(d, 1H, H-5, J(¹⁹ F- ¹ H)=9.0 Hz); 7.54(d, 1H, H-8, J(¹⁹ F- ¹ H)=5.9 Hz); 4.39(q, 2H, H-17, 7.2); 4.24(q, 2H, H-20, 7.3); 1.57(t, 3H, H-21, 7.3); 1.41(t, 3H, H-18, 7.2). ¹³ C-NMR(CDCl ₃ , δ ppm): 172.98(C-4); 165.43(C-19); 155.52(d, C-6, J(¹⁹ F- ¹³ C)=250.4 Hz); 148.81(C-2); 135.42(Cq); 131.21(Cq); 127.17(Cq); 118.15(C-8); 114.41(d, C-5, J(¹⁹ F- ¹ H)=23.1 Hz); 111.07(Cq); 61.17(C-20); 49.32(C-17); 14.51(C-18-21).	FT-IR(solid in ATR, v cm ⁻¹): 3052w; 2977m; 2937w; 2908w; 1713vs; 1689m; 1611s; 1595s; 1566m; 1547m; 1479s; 1442s; 1369s; 1343m; 1309s; 1261m; 1203s; 1162vs; 1095m; 1058s; 944w; 899m; 866m; 835w; 802m; 772m; 733m; 679w; 606w; 534w; 471w.	145
Exemplu 2b	6MeQEE	etil	CH ₃	¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ ppm, J Hz): 8.42(s, 1H, H-2); 8.33(q, 1H, H-5, ⁴ J(H-22 - H-5)=1.0 Hz); 7.42(s, 1H, H-8); 4.39(q, 2H, H-17, 7.2); 4.21(q, 2H, H-20, 7.3); 2.47(s, 3H, H-22); 1.54(t, 3H, H-21, 7.3); 1.41(t, 3H, H-18, 7.2). ¹³ C-NMR(CDCl ₃ , δ ppm):	FT-IR (solid in ATR, v cm ⁻¹): 3026w; 2980w; 2935w; 2865w; 1682s; 1632s; 1593vs; 1536m; 1484s; 1457m; 1380m; 1361m; 1329m; 1307m; 1254m; 1216s; 1179s; 1109m; 1081m; 1051w; 1021m; 990m; 931w;	312-316

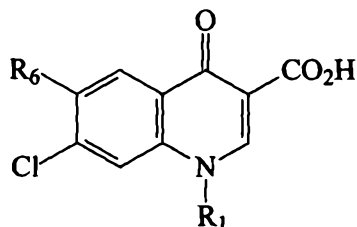
				173.67(C-4);165.63(C-19); 148.51(C-2);139.69(Cq); 137.50(Cq);133.57(Cq); 129.64(C-5);127.70(Cq); 115.94(C-8);111.25(C-3); 60.95(C-20);48.94(C-17); 19.76(C-22); 14.50(C-18-21).	860w; 843m; 804m; 763w; 732w; 683w; 599w; 538w; 490w; 437w.	
Exemplu 2c	HQEE	etil	H	¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ ppm, J Hz): 8.27(s, 1H, H-2); 8.23(d, 1H, H-5, 8.7); 7.26(d, 1H, H-8, 1.6); 7.17(dd, 1H, H-6, 1.6, 8.7); 4.20(q, 2H, H-17, 7.2); 4.06(q, 2H, H-20, 7.2); 1.37(t, 3H, H-21, 7.2); 1.23(t, 3H, H-18, 7.2). ¹³ C-NMR(CDCl ₃ , δ ppm): 174.40(C-4); 166.23(C-19); 149.72(C-2); 140.46(Cq); 140.03(Cq); 130.59(CH); 128.57(Cq); 126.44(CH); 116.51(CH); 112.13(Cq); 61.82(C-20); 49.86(C-17); 15.41(C-18); 15.35(C-21).	FT-IR (solid in ATR, ν cm ⁻¹): 3071w; 3039w; 2977w; 2899w; 1676s; 1631s; 1594vs; 1542s; 1454s; 1385m; 1366m; 1329w; 1309m; 1281w; 1207s; 1152m; 1130m; 1084s; 1052m; 1018m; 983w; 925w; 851w; 793m; 678w; 605w; 517w; 488w; 449w; 432w.	310-312

Exemplul 3: Sinteza acidului 1etil-6,7-dicloro-4-hidroxi chinolin-3-carboxilic - 6ClQA

Se incalzeste la reflux, sub agitare timp de 2 ore amestecul de reactie format din 0,0075 moli ester etilic al acidului 1etil-6,7-dicloro-4-hidroxi chinolin-3-carboxilic (2,37 g) si o solutie apa (50 ml)-etanol (20 ml) de 0,01875 moli hidroxid de sodiu (0,76 g). Se adauga carbune activ, se agita inca 30 de minute la aceeasi temperatura, se filtreaza, se mai adauga 45 ml apa si se precipita acidul 1-etil-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 recristalizarea din dimetilformamida se obtin 1,72 g (p.t. 294,7-297,21°C, randament reactie +purificare 80 %

Prin acelasi procedeu au fost preparati urmatoorii compusi, prezentati in Tabel 3:

Tabel 3 Acidul 1-substituit-6-(substituit/nesubstituit)-7-cloro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (5)

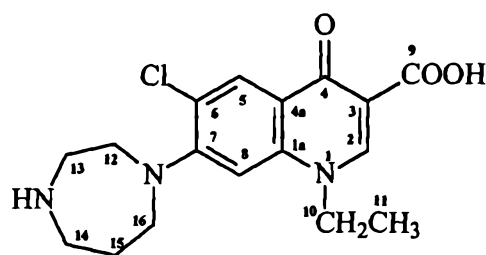


Exemplu	Compus	R ₁	R ₆	RMN spectra	IR spectra	p.t. °C
Exemplu 3	6ClQA	etil	Cl	¹ H-NMR(dmso-d ₆ , δ ppm, J Hz): 9.06(s, 1H, H-2); 8.42(s, 1H, H-5); 8.41(s, 1H, H-8); 4.59(q, 2H, H-17, 7.1); 1.39(t, 3H, H-18, 7.1). ¹³ C-NMR(dmso-d ₆ , δ ppm): 176.31(C-19); 165.47(C-4); 150.33(C-2); 138.46(Cq); 137.51(Cq); 129.59(Cq); 127.11(CH); 125.57(Cq); 120.55(CH); 108.61(Cq); 49.36(C-17); 14.61(C-18).	FT-IR(solid in ATR, ν cm ⁻¹): 3094w; 3038w; 2990w; 1715s; 1599vs; 1547m; 1526m; 1486m; 1456vs; 1437vs; 1382s; 1300m; 1258m; 1219s; 1147m; 1122m; 1090m; 973m; 936s; 909m; 864m; 805m; 771w; 752w; 688w; 666m; 541w.	294,7-297,2
Exemplu 3a	6FQA	etil	F	¹ H-NMR(dmso-d ₆ , δ ppm, J Hz): 9.05(s, 1H, H-2); 8.41(d, 1H, H-8, J(¹⁹ F- ¹ H)=6.0 Hz); 8.14(d, 1H, H-5, J(¹⁹ F- ¹ H)=7.4 Hz); 4.60(q, 2H, H-17, 7.1); 1.39(t, 3H, H-18, 7.1). ¹³ C-NMR(dmso-d ₆ , δ ppm): 176.49(C-4); 165.52(C-19); 154.91(d, C-6, J(¹⁹ F- ¹³ C)=247.6 Hz); 149.76(C-2); 136.24(Cq); 127.46(d, C-7, J(¹⁹ F- ¹³ C)=19.7Hz); 125.98(Cq); 121.06(C-8); 111.98(d, C-5, J(¹⁹ F- ¹ H)=22.7 Hz); 107.89(Cq); 49.42(C-17); 14.60(C-18).	FT-IR(solid in ATR, ν cm ⁻¹): 3055w; 2979m; 1712s; 1607s; 1562w; 1541w; 1508m; 1445vs; 1389s; 1339m; 1303s; 1264s; 1227m; 1205s; 1114m; 1088m; 1027m; 974m; 929m; 896m; 806m; 776w; 750m; 684m; 545w; 494w; 442w.	178,5-281,5
Exemplu 3b	6MeQA	etil	CH ₃	¹ H-NMR(dmso-d ₆ , δ ppm, J Hz): 8.98(s, 1H, H-2); 8.23(s, 1H, H-8); 8.11(s, 1H, H-5); 4.55(q, 2H, H-17, 7.1); 2.46(s, 3H, H-19); 1.38(t, 3H, H-18, 7.1). ¹³ C-NMR(dmso-d ₆ , δ ppm): 177.10(C-19); 165.91(C-4); 149.38(C-2); 140.35(Cq); 138.13(Cq); 134.45(Cq); 127.58(CH); 124.39(Cq); 118.12(Cq); 107.97(Cq);	FT-IR(solid in ATR, ν cm ⁻¹): 3047w; 2986w; 1699s; 1603vs; 1564m; 1515m; 1457vs; 1379s; 1331m; 1296m; 1264m; 1224s; 1120m; 1094w; 1019m; 994m; 953s; 902m; 869m; 806m; 776w; 736w; 686w; 607w; 538w.	272,3-273,6

				49.08(C-17); 19.45(C-19); 14.62(C-18).		
Exemplu 3c	HQA	etil	H	¹ H-NMR(dmso-d ₆ , δ ppm, J Hz): 9.03(s, 1H, H-2); 8.38(d, 1H, H-5, 8.9); 8.16(d, 1H, H-8, 1.6); 7.69(dd, 1H, H-6, 1.6, 8.9); 4.58(q, 2H, H-17, 7.1); 1.39(t, 3H, H-18, 7.1). ¹³ C-NMR(dmso-d ₆ , δ ppm): 177.19(C-19); 165.88(C-4); 149.97(C-2); 140.06(Cq); 139.42(Cq); 137.08(Cq); 128.20(CH); 126.69(CH); 124.57(Cq); 117.72(CH); 49.10(C-17); 14.58(C-18).	FT-IR(solid in ATR, v cm ⁻¹): 3100m; 3043m; 2986m; 2941w; 2913w; 1709vs; 1605vs; 1557m; 1533m; 1504s; 1448vs; 1383s; 1304m; 1268m; 1214s; 1154s; 1131m; 1081m; 1041m; 976m; 939m; 919m; 873m; 840m; 794s; 772m; 688w; 617w; 514w.	279,5-282,1

Exemplul 4 : acidul 1-etil-6-cloro-7-homopirazinil-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (6CIPQ56)

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 homopiperazina (10 g) si DMSO (100 ml) se incalzeste sub agitare energica timp de 7 ore la 120-130°C. La sfarsitul regimului masa de reactie se raceste sub agitare si apoi se distila la vid. Rreziduul obtinut se dizolva intr-o solutie de 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 3,57 g produs pur (p.t. = 179,3-181,5°C; randament reactie + purificare 51 %).



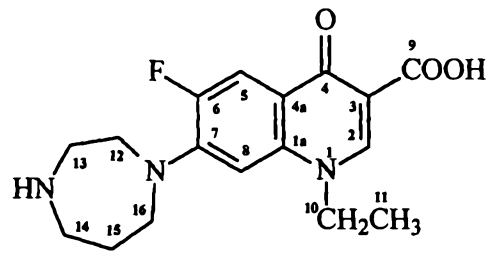
6Cl-PQ-56

¹H-NMR(dmso-d₆, δ ppm, J Hz, 300 MHz): 8.90(s, 1H, H-2); 7.93(s, H-5); 7.20(s, 1H, H-8); 4.52(q, 2H, H-10, 7.0); 3.69(m, 2H, H-16); 3.62(m, 2H, H-12); 3.01(m, 2H, H-13); 2.99(m, 2H, H-14); 1.91(m, 2H, H-15); 1.40(t, 3H, H-11, 7.0).

Semnalele H-12 și H-16 sunt acoperite de semnalul intens al apei din dmso. Atribuirea deplasărilor chimice pentru proton s-a făcut pe baza spectrelor de corelare bidimensională HMQC.

Prin același procedeu au fost preparați următorii compuși

Exemplul 4a : acidul 1-etil-6-fluoro-7-homopirazinil-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (FPQ56)

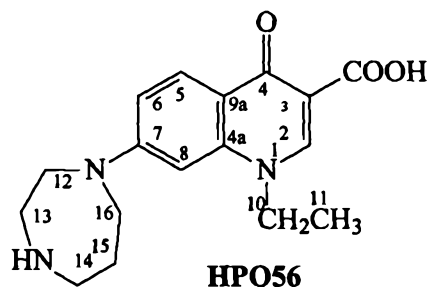


FPQ-56

$^1\text{H-NMR}$ (dmso- d_6 , δ ppm, J Hz): 8.84(s, 1H, H-2); 7.82(d, 1H, H-5, $J(\text{H}^5\text{-F})=15.0$); 6.85(d, 1H, H-8, $^4J(\text{H}^8\text{-F})=7.7$); 4.51(q, 2H, H-10, 7.0); 3.64(m, 4H, H-12, H-16); 2.94(bt, 2H, H-13, 5.6); 2.73(t, 2H, H-14, 5.6); 1.83(qv, 2H, H-15, 5.6); 1.39(t, 3H, H-11, 7.0);

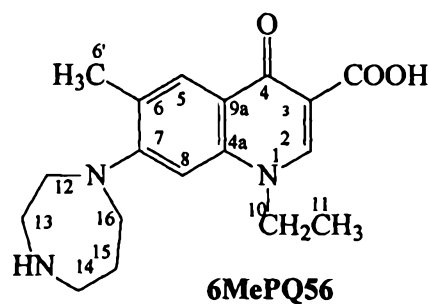
$^{13}\text{C-NMR}$ (dmso- d_6 , δ ppm): 175.69(C-9); 162.27(C-4); 148.10(C-2); 137.53(C-1a); 111.55(d, C-5, $J(\text{F-C}^5)=25.1$ Hz); 106.44(C-4a); 101.35(C-3); 56.65(C-12 or C-16); 50.68(C-12 or C-16); 48.86(C-10); 48.53(C-13 or C-14); 47.46(C-13 or C-14); 36.84(C-15); 14.26(C-11).

FT-IR(ATR in solid, ν cm^{-1}): 3467w; 2984w; 2866w; 2540w, 2432w, 2159s, 2097m, 2032s, 1977s, 1621vs; 1560s; 1485s; 1380m; 1339m; 1282m; 1262m, 1248s, 1184m; 1128m; 1084m, 1067w 1009w; 968w; 952w; 905m, 893m, 743s, 629s, 560w, 546s, 517m

Exemplul 4b : acidul 1-etil-6-7-homopiprazinil-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (HPQ56)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm, J Hz): 8.16(s, 1H, H-2); 8.29(d, 1H, H-5); 5.60(d, 1H, H-8); 3.71(q, 2H, H-10); 3.70÷3.20(m, 4H, H-12, H-16); 2.83(2H, H-13); 3.02(2H, H-14); 2.04(2H, H-15); 1.61(3H, H-11);

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm): 167.8(C-9); 178.7(C-4); 144.2(C-2); 142.4(C-1a); 130.6(C-5); 119.4(C-4a); 113.9(C-3); 51.8(C-12 or C-16); 48(C-12 or C-16); 45.5(C-10); 52.4(C-13 or C-14); 52.3(C-13 or C-14); 28.9(C-15); 11.9(C-11).

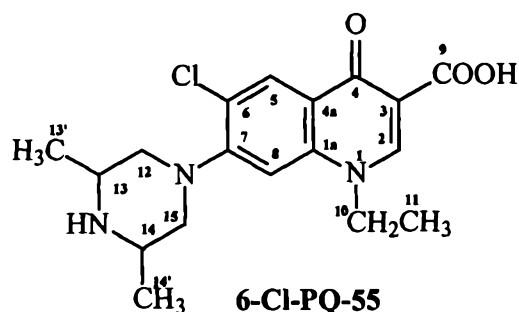
Exemplul 4c : acidul 1-etil-6-metil-7-homopiprazinil-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (6MePQ56)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm, J Hz): 8.33(s, 1H, H-2); 8.32(d, 1H, H-5); 6.79(d, 1H, H-8); 3.79(q, 2H, H-10); 3.64÷3.26(m, 4H, H-12, H-16); 2.63(2H, H-13); 3.01(2H, H-14); 2.22(3H, H-6'); 2.03(2H, H-15); 1.63(3H, H-11);

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm): 167.6(C-9); 179.1(C-4); 144.4(C-2); 131.7(C-6); 156(C-7); 139.8(C-1a); 113.3(C-8); 133.1(C-5); 112.6(C-4a); 114(C-3); 54.4(C-12 or C-16); 52.3(C-12 or C-16); 45.6(C-10); 49.9(C-13 or C-14); 49.3.3(C-13 or C-14); 33.5(C-15); 19.8(C6'); 11.65(C-11).

Exemplul 6 : acidul 1-etil-6-cloro-(3,5dimetil-piperaznil)-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (6CIPQ55)

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 2,6-dimetil-piperazina (11,4 g) si DMSO (100 ml) se incalzeste sub agitare energica timp de 6 ore la 110°C. La sfarsitul regimului masa de reactie se raceste sub agitare si apoi se distila la vid. Rreziduul obtinut se dizolva intr-o solutie de 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 4,22 g produs pur (p.t. = 220-223°C; randament reactie + purificare 58 %).

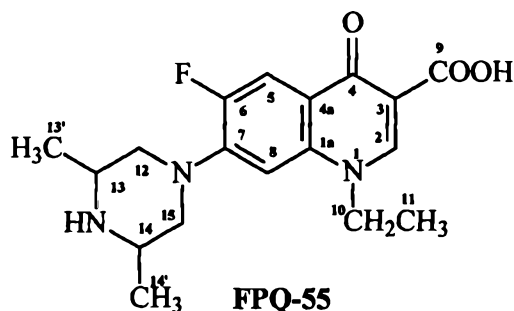


$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, dms o -d 6 , δ ppm, J Hz): 8.94 (s, 1H, H-2); 8.19(s, 1H, H-5); 7.23(s, H-8); 4.56(q, 2H, H-10, 7.0); 3.40(m, syst. AB, H-12, H-15, *eq* or *ax*); 2,98(bs, 2H, H-13, H-14); 2.41(t, syst. AB, H-12, H-15, *eq* or *ax*, 11.2); 1.41(t, 3H, H-11, 7.0); 1.03(d, 6H, H-13', H-14', 6.2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (dms o -d 6 , δ ppm, 75 MHz): 176.17(C-9); 166.15(C-4); 153.82(C-7); 149.27(C-2); 139.31(C-1a); 127.35(C-5); 126.63(C-6); 120.59(C-4a); 107.80(C-3); 108.16(C-8); 57.13(C-12, C-15); 50.45(C-13, C-14); 49.14(C-10); 19.18(C-13', C-14'); 14.42(C-11).

FT-IR(ATR in solid, ν cm^{-1}): 3451w; 2981w; 2940w; 1627s; 1565vs; 1517m; 1464s; 1380m; 1353m; 1325m; 1239s; 1144w; 1113m; 1057w; 1027m; 973w; 911w; 868w; 835w; 753m; 725w; 678w.

Exemplul 6a : acidul 1-etil-6-fluoro-(3,5dimetil-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (FPQ55)



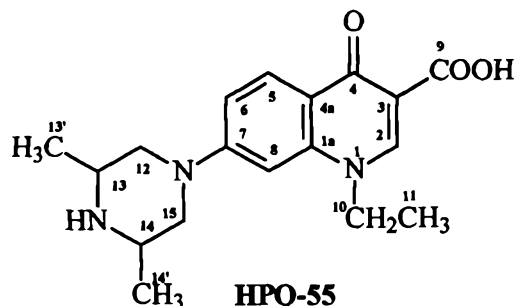
$^1\text{H-NMR}$ (dmsO-d_6 , δ ppm, J Hz): 8.89(s, 1H, H-2); 7.81(d, 1H, H-5, $J(\text{H}^5\text{-F})=13.6$); 7.07(d, 1H, H-8, $^4J(\text{H}^8\text{-F})=7.3$); 4.55(q, 2H, H-10, 7.0); 3.51(dd, 2H, syst. AB, H-12, H-15, *eq* or *ax*, 2.7, 11.2); 2.91(m, 2H, H-13, H-14); 2.42(t, 2H, syst. AB, H-12, H-15, *eq* or *ax*, 11.2); 1.41(t, 3H, H-11, 7.0); 1.03(d, 6H, H-13', H-14', 6.2).

Protonii H-12, H-15 formează un sistem AB și în funcție de unghiul diedru cu H-13, H-14 cuplează sau nu cu aceștia. Astfel H-12, H-15 prezintă multiplicitatea de triplet, cuplaj egal cu protonul *geminal* și cu pratonul *vicinal*, și multiplicitate de dublet de dubleți când se observă cuplajul mare *geminal* și cuplajul *vicinal* mic.

$^{13}\text{C-NMR}$ (dmsO-d_6 , δ ppm): 175.93(C-9); 163.94(C-4); 152.65(d, C-6, $J(\text{F-C}^6)=249.3$ Hz); 148.21(C-2); 145.46(d, C-7, $J(\text{F-C}^7)=21.4$ Hz); 137.12(C-1a); 116.75(d, C-8, $J(\text{F-C}^8)=8.2$ Hz); 111.02(d, C-5, $J(\text{F-C}^5)=22.2$ Hz); 106.86(C-4a); 105.38(C-3); 56.14(C-12, C-15); 50.08(C-13, C-14); 48.97(C-10); 19.24(C-13', C-14'); 14.32(C-11).

FT-IR(ATR în solid, ν cm^{-1}): 3450w; 2979w; 2840w; 2446w 2159s, 2097m, 2032s, 1976s, 1618vs; 1568s; 1487s; 1383m; 1329m; 1282m; 1265m, 1240s, 1180m; 1120m; 1062m 1000w; 974w; 948m; 920m, 834m, 739s, 627m, 519m

Exemplul 6b : acidul 1-etil-6-(3,5dimetil-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (HPQ55)



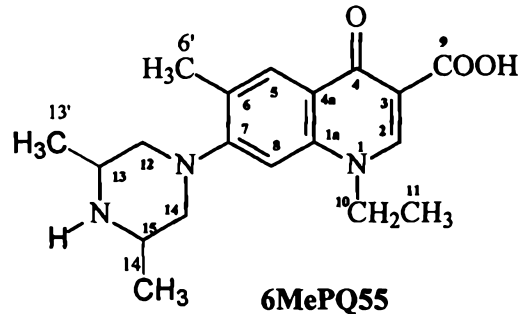
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm, J Hz, 300MHz): 8.81(s, 1H, H-2); 8.10(d, 1H, H-5, 9.2); 7.31(d, H-6, 9.2); 6.89(bs, 1H, H-8); 4.50(q, 2H, H-10, 7.0); 3.93(bd, syst. AB, H-12, H-15, *eq* or *ax*, 11.2); 2.39(t, syst. AB, H-12, H-15, *eq* or *ax*, 11.2); 2.81(bs, 2H, H-10, H-13); 1.38(t, 3H, H-11, 7.0); 1.06(d, 6H, H-13', H-14', 6.2).

Protonii H-12 și H-15 sunt în conformație ecuatorială (*eq*) și axială (*ax*). Constanta de cuplaj geminal (syst AB) este egală cu constanta de cuplaj vicinal și protonii apar ca triplet la 2.39 ppm. Perechea de protoni cu $\delta=3.93$ ppm apare ca dublet lărgit datorită cuplajului geminal; nu cuplează cu H-13, respectiv H-14 cu care se află în planuri diedre perpendiculare. H-13 sau H-14 cuplează cu protonii metilenici H-13'/H-14' și cu una din perechile H-12/H-15 aflate în conformație axială sau ecuatorială.

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm, 75 MHz): 176.43(C-9); 166.84(C-4); 154.44(C-7); 148.41(C-2); 141.36(C-1a); 127.21(C-5); 116.05(C-4a); 106.76(C-3); 114.77(C-6); 97.93(C-8); 53.24(C-12, C-15); 50.19(C-13, C-14); 48.65(C-10); 19.23(C-13', C-14'); 14.39(C-11).

FT-IR(ATR in solid, ν cm^{-1}): 2965w; 2852w; 1712m; 1616vs; 1512m; 1453m; 1396m; 1320w; 1253m; 1189w; 1157w; 1090w; 962w; 800m; 658w.

Exemplul 6c : acidul 1-etil-6-metil-(3,5dimetil-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (6MePQ55)

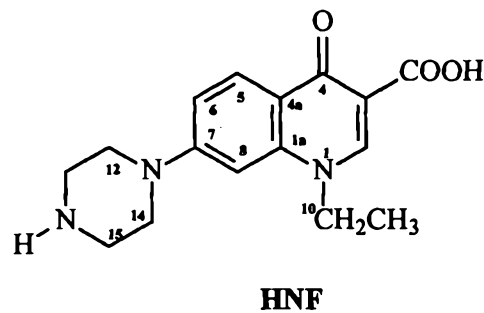


$^1\text{H-NMR}$ ($\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm, J Hz): 8.32(s, 1H, H-2); 8.32(d, 1H, H-5); 6.52(d, 1H, H-8); 3.76÷3.74(q, 2H, H-10); 3.31(2H, H-12, H-15); 3.84(2H, H-13,H-13); 2.94(2H, H-12, H-15); 2.25(3H, H-6'); 1.62(3H, H-11); 1.02(6H, H-13', H-14')

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{dms}\text{-d}_6$, δ ppm): 167.6(C-9); 179.1(C-4); 144.4(C-2); 130.8(C-6);156.9(C-7); 140(C-1a); 106.1(C-8);132.8(C-5); 123.8(C-4a); 114.1(C-3); 55(C-12,C-15); 52.3(C-13,C-14); 45,6(C-10); 21.5(C-13',C-14'); 19.8(C6');11.9(C-11).

Exemplul 7 : acidul 1-etil-piperazinin-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (HNF)

Un amestec format din 0,02 moli acid 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (5,03 g), 0,1 moli piperazina x 6 H_2O (21.5 g) si DMSO (100 ml) se incalzeste sub agitare energica timp de 2 ore la 120-130 $^{\circ}\text{C}$. La sfarsitul regimului masa de reactie se raceste sub agitare si apoi se distila la vid. Rreziduul obtinut se dizolva intr-o solutie de 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 3.6 g produs pur (p.t. = 270-273 $^{\circ}\text{C}$; randament reactie + purificare 60 %).

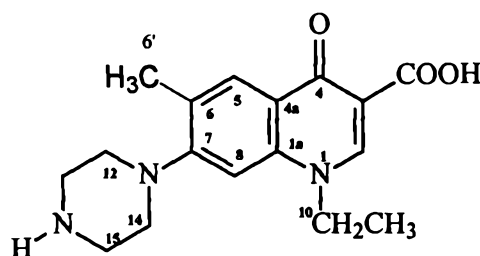


$^1\text{H-NMR}$ (dms -d_6 , δ ppm, J Hz, $T=333\text{K}$): 8.28(s, 1H, H-2); 8.34(s, 1H, H-5); 6.25(s, 1H, H-8); 3.73(q, 2H, H-17, 7.1); 3.15(m, 4H, H-12, H-14); 2.90(m, 4H, H-13, H-15); 1.62(3H, H-18).

$^{13}\text{C-NMR}$ (dms -d_6 , δ ppm, $T=333\text{K}$): 179.1(C-4); 167.6(C-9); C6(112.2); 141.7(C-1a); 144.7(C-2); 153.6(C-7); 131.5(C-5); 121.6(C-4a); 113.7(C-3); 101.7(C-8); 49.5(C-12, C-14); 45.6(C-10); 47.1(C-13, C-15); 11.9(C-11). Temperatura a fost necesară pentru a asigura o solubilitate mărită a compusului.

Prin același procedeu a fost preparat următorul compus:

Exemplul 7a : acidul 1-etil-(4-metil-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (6MeNF)



6MeNF

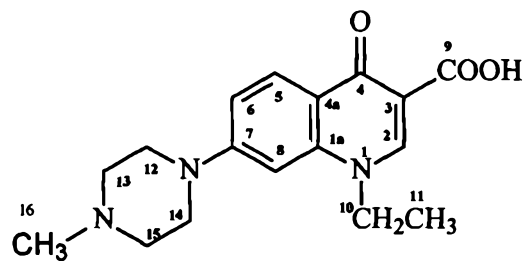
$^1\text{H-NMR}$ (dms -d_6 , δ ppm, J Hz): 8.07(s, 1H, H-2); 8.25(d, 1H, H-5); 6.39(d, 1H, H-8); 3.28(q, 2H, H-10); 3.27(2H, H-12, H-14); 2.76(2H, H-13, H-15); 2.94(2H, H-12, H-15); 2.19(3H, H-6'); 1.35(3H, H-11);

$^{13}\text{C-NMR}$ (dms -d_6 , δ ppm): 167.1(C-9); 179.1(C-4); 149.1(C-2); 127.6(C-6); 154.3(C-7); 138.1(C-1a); 104.8(C-8); 133.8(C-5); 122.6(C-4a); 114.4(C-3); 51.6(C-12, C-14); 45.9(C-13, C-15); 50(C-10); 20.7(C6'); 14.2(C-11).

Exemplul 8 : acidul 1-etil-7-(4-metil-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (HPF)

Un amestec format din 0,01 moli acid 1-etil-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (2,51 g), 0,1 moli 4-metil-piperazina (10 g) și piridina (40 ml) se încălzește sub agitare energetică timp de 10 ore la reflux. La sfârșitul regimului masa de reacție se răcește sub agitare și 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 20%. Precipitatul format se filtreaza, se spala cu apa si dupa uscare se recrystalizeaza din N,N-DMF. Se obtin 1,2 g produs pur (p.t. = 212,6-214,26°C; randament reactie + purificare 40 %).



HPF

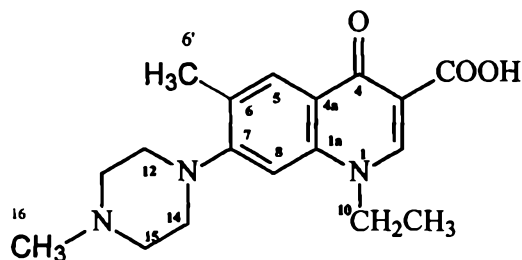
$^1\text{H-NMR}$ (dms o -d $_6$, δ ppm, J Hz): 8.84(s, 1H, H-2); 8.14(d, 1H, H-5, 9.2); 7.32(d, 1H, H-6, 9.2); 6.96(s, 1H, H-8); 4.52(q, 2H, H-17, 7.1); 3.51(bt, 4H, 2H-20, 2H-24, 4.5); 3.36(vbs, 1H, COOH); 2.60(bs, 4H, 2H-21, 2H-23); 2.30(s, 3H, H-22); 1.40(t, 3H, H-18, 7.1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (dms o -d $_6$, δ ppm): 176.33(C-4); 166.34(C-19); 154.27(C-7); 148.28(C-2); 141.06(Cq); 127.00(C-5); 116.35(Cq); 114.50(C-6); 106.75(Cq); 98.22(C-8); 53.96(C-13, C-15); 48.39(C-10); 45.27(C-12, C-44); 40.43(C-16); 14.17(C-11).

FT-IR(solid in ATR, ν cm^{-1}): 3053w; 2981w; 2934m; 2848w; 2809w; 2765w; 1697s; 1612vs; 1521s; 1455vs; 1371s; 1351s; 1298m; 1245s; 1144s; 1083m; 978m; 811m; 787m; 658w; 531w.

Prin acelasi procedeu a fost preparat urmatorul compus:

Exemplul 8a : acidul 1-etil-6-metil-(4-metil-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic (6MePF)



6MePF

$^1\text{H-NMR}$ (dms o -d $_6$, δ ppm, J Hz): 8.09(s, 1H, H-2); 8.27(d, 1H, H-5); 6.47(d, 1H, H-8); 3.89(q, 2H, H-10); 3.40(4H, H-12, H-14); 2.29(4H, H-13,H-15); 2.94(2H, H-12, H-15); 2.22(3H, H-6'); 2.18(C-16); 1.36(3H, H-11);

$^{13}\text{C-NMR}$ (dms o -d $_6$, δ ppm): 167.1(C-9); 179.2(C-4); 149.3(C-2); 127.9(C-6);154.2(C-7); 138(C-1a); 105.5(C-8);133.7(C-5); 122.8(C-4a); 114.5(C-3); 51.5(C-12,C-14); 52.4(C-13,C-15); 50(C-10); 20.5(C6');46.7(C-16);14.3(C-11).

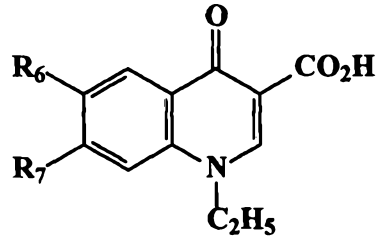
In scopul determinarii proprietatii antimicrobiene pe care o pot avea chinolonele , s-a recurs la metoda dilutiilor seriate in vederea stabilirii unei concentratii minime inhibitorii (CMI) si a tipului de de actiune pe care acestea le au fata de tulpini bacteriene test, frecvent intalnite in tehnologiile farmaceutice (activitate bactericida-CMB).S-a determinat CMI în bulion Mueller-Hinton, utilizandu-se metoda microdiluțiilor. Tulpinile test față de care s-a făcut testarea sunt *Escherichia coli* ATCC 8739 si *Staphylococcus aureus* ATCC 6538.

Tabel 4 : Activitatea antimicrobiana „in vitro” a chinoloneilor

Denumire compus	Concentratie minima inhibitorie ($\mu\text{g/ml}$)	
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538
FPQ 55	<0.25	0.5
FPQ 56	<0.25	4.00
6CIPQ 55	0.5	2.0
6CIPQ 56	<0.25	4.00
HPQ 55	4.00	32
HPF	8	64

REVENDICARI

1. Derivati chinolonici, cu formula generala I



I

caracterizati prin aceea ca R₆ este fluor, clor, hidrogen, metil, iar R₇ este 3,5-dimetil-piperazinil, homopiperazinil, piperazinil, 4-metil-piperazinil.

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

3. Derivat chinolonic conform revendicarii 1, caracterizat prin aceea ca, este acidul 1-etil-7-homopiperazinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic.

4. Derivat chinolonic conform revendicarii 1, caracterizat prin aceea ca, este acidul 1-etil-6-metil-7-homopiperazinil-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-(3,5-dimetil-piperazinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic.

6. Derivat chinolonic conform revendicarii 1, caracterizat prin aceea ca, este acidul 1-etil-7-(3,5-dimetil-piperazinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic.

7. Derivat chinolonic conform revendicarii 1, caracterizat prin aceea ca, este acidul 1-etil-6-metil-7-(3,5-dimetil-piperazinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic.

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

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