



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

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

(22) Data de depozit: **07.12.2011**

(41) Data publicării cererii:
30.01.2015 BOPI nr. 1/2015

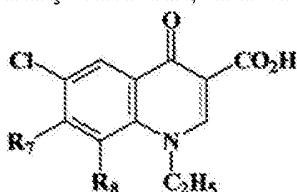
(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE
CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF,
CALEA VITAN NR.112, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• PINTILIE LUCIA, STR.VORONEȚ NR.14,
BL.D 8, SC.3, ET.1, AP.36, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;
• NIȚĂ SULTANA, STR.BĂRBAT VOIEVOD
NR.21, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO

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

(57) Rezumat:

Invenția se referă la derivați chinolonici cu activitate antimicrobiană, și la un procedeu pentru prepararea acestora. Derivații chinolonici, conform invenției, au formula

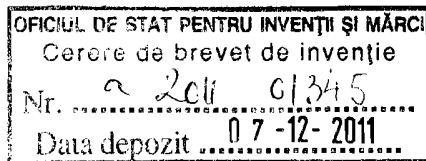


în care R₇ este 3-metil-piperidinil, 4-metil-piperidinil,

piperidinil, pirolidinil sau morfolinil, iar R₈ este un atom de hidrogen sau clor. Procedeu conform invenției constă în reacția de substituție nucleofilă a hidrogenului din poziția 8 a derivatului chinolonic în care R₇ este 3-metil-piperidinil, 4-metil-piperidinil, piperidinil, pirlidinil, iar R₈ este un atom de hidrogen, utilizând drept agent de clorurare clorura de sulfuri în mediu de cloroform, la temperatura camerei și la un raport molar derivat chinolonic și clorură de sulfuri de 1:3.

Revendicări: 8

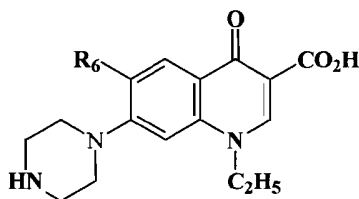




Noi 6,8-diclorochinolone cu activitate antimicrobiana si procedeul de preparare al acestora

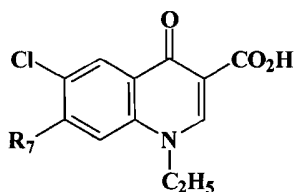
Prezenta inventie se refera la derivati 6,8 diclorochinolonici cu activitate antimicrobiana si la procedee de preparare al lor.

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



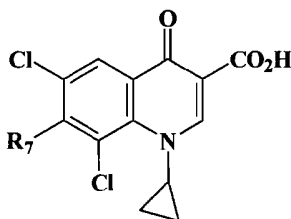
in care substituentii au diferite semnificatii, care prezinta activitate antibacteriana atat impotriva bacteriilor gram-pozitive cat si a celor gram-negative. [Koga H.; Itoh A.; Murayama S.; J.Med. Chem. ,1980,23, 1358-1363; Jose A.; J. Med. Chem. 1991, 34,78-81]

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



in care substituentii au semnificatii bine definite si prezinta activitate antibacteriana. [DE 2840910].

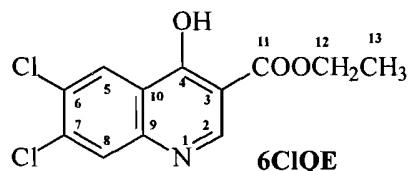
Se cunosc de asemenea dervatii substituiti ai acizilor chinolin-3-carboxilici definiti prin structura generala :



in care substituentii au semnificatii bine definite si prezinta activitate antibacteriana. [Yun Xun Yang, Hui Yuan Guo; Chinese Chemical Letters, 2007,18, 1479-1482]

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

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.⁰ 310-315°C; randamentul global 87%).



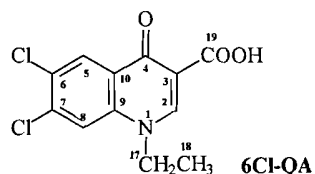
¹H-RMN(dmso-d₆, δ ppm, J Hz): 8.63(s, 1H, H-2); 8.23(s, 1H, H-5(8)); 7.88(s, 1H, H-8(5)); 4.22(q, 2H, H-12, 7.1); 1.28(t, 3H, H-13, 7.1).

FT-IR(solid in ATR, ν 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.

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

Exemplul 2: Sinteza acidului 1-etil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic -6ClQA

0,03 Moli de dietilsulfat(DES) se adauga la un amestec format din 5,72 g (0,02 moli) ester etilic al acidului 6,7-dicloro-4-hidroxi chinolin-3-carboxilic si 108 g 40% hidroxid de sodiu. Amestecul se agita la 20°C timp da 30 min. si apoi la 100°C timp de 30 min. Se mai adauga inca 0,03 moli de dietilsulfat (DES) si se agita in continuare inca o ora. Se raceste masa de reactie la 20°C, se filtreaza si se spala cu apa . Se usuca si se purifica din N,N-dimetilformamida. Se obtin 3,49 g acid 1-etil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (p.t. 294,8-296,7°C, randament reactie +purificare 61%).



¹H-NMR(dmso-d₆, δ ppm, J Hz): 9.06(s, 1H, H-2); 8.42(s, 1H, H-5); 8.41(s, 1H, H-8);

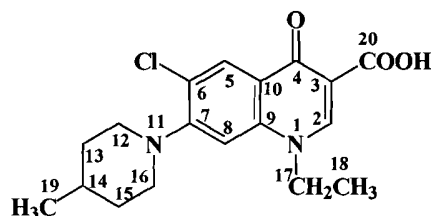
4.59(q, 2H, H-17, 7.1); 1.39(t, 3H, H-18, 7.1).

¹³C-NMR(dmso-d₆, 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.

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

Un amestec format din acid 1-etil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6ClQA) (5,72 g, 0,02 moli), 4-metil-piperidina (9,9 g, 0,1 moli; 12,05 ml) si N,N-dimetilformamida (60 ml) se incalzeste sub agitare energica timp de 8 ore la 110-120°C. Sfarsitul regimului de reactie este pus in evidenta prin cromatografie in strat subtire: sistem de eluare: tetrahidrofuran :dioxan:amoniac conc. : 20:60:30 (v/v/v), suport Silica gel 60F 254 (s-a urmarit disparitia spotului cracteristic acidului 1-etil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic. Masa de reactie este transvazata in instalatia de distilare la vid pentru indepartarea solventului si a excesului de 4-metil-piperidina. Reziduu se dizolva intr-o solutie 2N de NaOH, prin incalzire la 60°C. Solutia rezultata se decoloreaza si se filtreaza, si dupa racire se aduce la pH 7 cu o solutie 10 % de acid acetic. Precipitatul format se filtreaza si se spala cu apa. Dupa recristalizare din dimetilformamida se obtin 5 g produs pur (p.t. = 262,5-264,5°C; randament reactie + purificare 70 %).

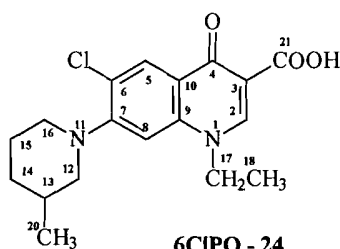


PQ 80

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

Prin acelasi procedeu au fost preparati urmatoorii compusi :

Exemplul 3a: acidul 1-etil-6-cloro-7-(3-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6ClPQ-24) (raport molar acid chinolin carboxilic-heterociclu 1: 5, mediu de reactie :dimetilformamida, temperatura de reactie 110°C, timp reactie 5,5 ore, p.t. = 216,2-218,4°C, randament reactie + purificare 58%)



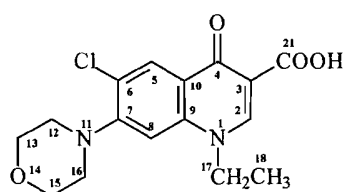
6ClPQ - 24

$^1\text{H-NMR}$ (dmsO-d_6 , δ ppm, J Hz): 9.00(s, 1H, H-2); 8.22(s, 1H, H-5); 7.30(s, 1H, H-8); 3.42(m, 4H, H-12-16); 2.83(m, 1H, H-15); 1.81(m, 3H, H-14-15); 1.47(t, 3H, H-18, 7.3); 1.17(q, 1H, H-13, 6.4); 1.00(d, 3H, H-20, 6.4).

^{13}C -NMR(dmso-d₆, δ ppm, J Hz): 175.60(C-4); 166.11(C-21); 154.98(Cq); 149.31(C-2); 139.85(Cq); 127.79(C-5); 127.16(Cq); 121.20(Cq); 108.51(Cq); 108.40(C-8); 59.00(C-12); 51.98(C-17); 49.36(C-16); 32.58(C-15); 31.19(C-13); 25.25(C-14); 19.30(C-20); 14.61(C-18).

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

Exemplul 3b : acid 1-etil-6-cloro-7-morfolinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6CIPQ-25) (raport molar acid chinolin carboxilic-heterociclu 1:5, temperatura de reactie 110⁰C, mediu de reactie : dimetilsulfoxid, timp reactie 6 ore, p.t. = 267,1-269,2⁰C, randament reactie + purificare 80%)



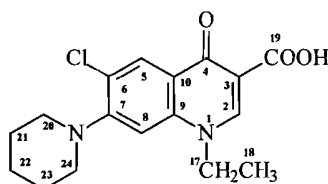
6CIPQ - 25

^1H -NMR(dmso-d₆, δ ppm, J Hz): 9.02(s, 1H, H-2); 8.27(s, 1H, H-5); 7.36(s, 1H, H-8); 4.64(q, 2H, H-17, 7.1); 3.85(m, sist. A₂B₂, 4H, H-13-15); 3.28(m, sist. A₂B₂, 4H, H-12-16); 1.46(t, 3H, H-18, 7.1).

^{13}C -NMR(dmso-d₆, δ ppm): 175.61(C-4); 165.34(C-21); 153.01(Cq); 148.89(CH-2); 138.72(Cq); 126.90(C-5); 125.91(Cq); 120.66(Cq); 107.86(C-8); 65.67(C-13-15); 50.53(C-12-16); 48.55(C-17); 13.89(C-18).

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

Exemplul 3c : acid 1-etil-6-cloro-7-piperidinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6CIPQ-32) (raport molar acid chinolin carboxilic-heterociclu 1:5, temperatura de reactie 110⁰C, mediu de reactie dimetilformamida, timp reactie 8 ore, p.t. = 234,4-236,4 randament reactie + purificare 53%)



6CIPQ-32

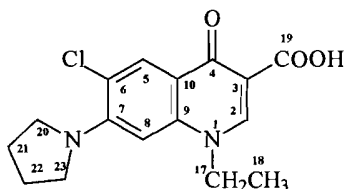
^1H -NMR(dmso-d₆, δ ppm, J Hz): 8.97(s, 1H, H-2); 8.20(s, 1H, H-5); 7.28(s, 1H, H-8); 4.58(q, 2H, H-17, 7.1); 3.18(m, 4H, 2H-20, 2H-24); 1.72(bs, 4H, 2H-21, 2H-23); 1.62(bs, 2H, H-22); 1.42(t, 3H, H-18, 7.1).

^{13}C -NMR(dmso-d₆, δ ppm): 176.01(C-4); 165.75(C-19); 154.61(C-9); 148.99(C-2); 139.16(C-9);

127.04(C-5); 120.41(C-3); 107.90(C-8); 107.73(C-10); 51.84(C-20, C-24); 48.86(C-17); 25.44(C-21, C-23); 23.49(C-22); 14.17(C-18).

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

Exemplul 3d : acid 1-etil-6-cloro-7-pirolidinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6CIPQ-35) (raport molar acid chinolin carboxilic-heterociclu 1:5, temperatura de reactie 80-90⁰C, mediu de reactie: dimetilformamida, timp reactie 5 ore, p.t. = 312,3-315,5⁰C, randament reactie + purificare 75%)



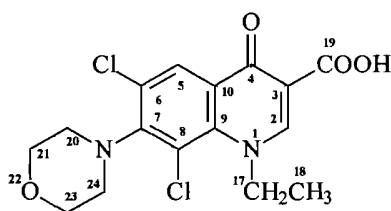
6CIPQ-35

^1H -NMR(dmso-d₆, δ ppm, J Hz): 8.89(s, 1H, H-2); 8.14(s, 1H, H-5); 6.83(s, 1H, H-8); 4.52(q, 2H, H-17, 7.1); 3.66(m, 4H, H-20, H-23); 1.97(m, 4H, H-21, H-22); 1.42(t, 3H, H-18, 7.1).

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

Exemplul 4: acid 1-etil-6-cloro-7-morfolinil-8-cloro--4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic 6CIPQ-28

Peste o solutie de acid 1-etil-6-cloro-7-morfolinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6CIPQ-25) (1,68 g ; 0,005 moli) in cloroform (150 ml), se picura, sub agitare la temperatura camerei, clorura de sulfuril (2,07 g; 0,015 moli; 1,14 ml), dupa care, se mai agita masa de reactie inca 30 minute la aceeaasi temperatura. Solutia cloroformica de acid 1-etil-6-cloro-7-morfolinil-8-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic se spala cu 2x200 ml apa, se usuca pe sulfat de sodiu anhidru, si se concentreaza. Peste reziduu se adauga 50 ml metanol pentru precipitarea produsului .Se obtin 1,52 g produs pur (spot cromatografic unitar; p.t.⁰ 213,9-216,7⁰C; randament – 81,9%).



6CIPQ-28

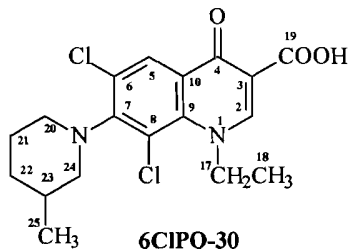
$^1\text{H-NMR}$ (dmso- d_6 , δ ppm, J Hz): 8.92(s, 1H, H-2); 8.22(s, 1H, H-5); 4.80(m, 2H, H-17, 7.1); 3.78(m, 4H, H-21, H-23); 3.33(m, 4H, H-20, H-24); 1.40(t, 3H, H-18, 7.1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (dmso- d_6 , δ ppm): 175.70(C-4); 165.00(C-19); 152.98(C-2); 150.40(C-9); 138.54(C-7); 130.76(C-6); 125.81(C-5); 124.60(C-10); 108.61(C-3); 66.64(C-21, C-23); 52.97(C-17); 50.19(C-20, C-24); 15.47(C-18).

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

Prin acelasi procedeu au fost preparati urmatoorii compusi :

Exemplul 4a : acid 1-etil-6-cloro-7-(3-metil-piperidinil)-8-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic 6CIPQ-30 (p.t. = 190,3-192,2 $^{\circ}\text{C}$, randament 60%)



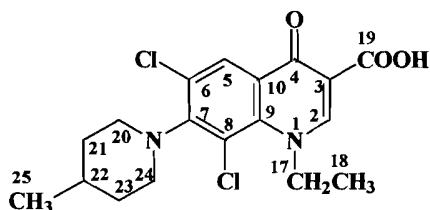
6CIPQ-30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 +tfa, δ ppm, J Hz): 8.59(s, 1H, H-2); 8.32(s, 1H, H-5); 4.62(q, 2H, H-17, 7.1); 3.20-2.80(m, 4H, H-20, H-24); 1.95-1.80(m, 3H, H-22, H-23); 1.48(t, 3H, H-18, 7.1); 0.85(d, 3H, H-25, 6.3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 +tfa, δ ppm): 176.65(C-4); 165.43(C-19); 152.92(C-7); 151.41(C-2); 139.24(C-6); 132.46(C-8); 127.12(Cq); 126.87(C-5); 125.24(Cq); 109.52(Cq); 59.13(C-20); 53.51(C-17); 51.59(C-24); 32.79(C-22); 31.69(C-23); 26.14(C-21); 19.20(C-25); 15.86(C-18).

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

Exemplul 4b : acid 1-etil-6-cloro-7-(4-metil-piperidinil)-8-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic Q-87 (p.t. = 152,3-154,9 $^{\circ}\text{C}$, randament 78%)

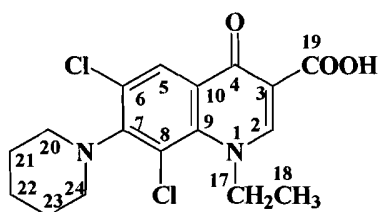


Q 87

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 8.97(s, 1H, H-2); 8.31(s, 1H, H-5); 5.1(q, 2H, H-17, 7.1); 3.62 (2H, H-20, H-24); 3.48 (m, 1H, H-20); 3.39 (m, 1H, H-24); 2.48-2.52(m, 4H, H-21, H-22), 1.43(m, 3H, H-23); 1.41(t, 3H, H-18, 7.1); 1.24(d, 3H, H-25, 6.5).

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

Exemplul 4c : acid 1-etil-6-cloro-7-piperidinil-8-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic 6CIPQ-33 (p.t. = 214,6-216,3 $^{\circ}\text{C}$, randament 76%)

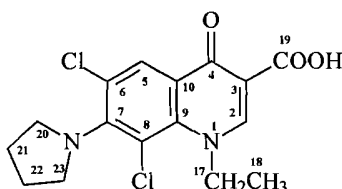


6CIPQ 33

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 8.89(s, 1H, H-2); 8.19(s, 1H, H-5); 4.77(q, 2H, H-17, 7.1); 3.6 (m, 4H, H-20, H-24); 2.53(bs, 4H, H-21, 2.5 (bs, 2H, H-22); 1.4(t, 3H, H-18)

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

Exemplul 4d : acid 1-etil-6-cloro-7-pirolidinil-8-cloro-4-oxo-1,4-dihidro-chinolin-3-carboxilic 6CIPQ-30 (p.t. = 200-203,3 $^{\circ}\text{C}$, randament 67%)



6CIPQ-36

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 +tfa, δ ppm, J Hz): 9.07(s, 1H, H-2); 8.62(s, 1H, H-5); 5.02(q, 2H, H-17, 7.1); 3.58(m, 4H, H-20, H-23); 2.99(m, 4H, H-21, H-22); 1.66(t, 3H, H-18, 7.1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 +tfa, δ ppm): 175.94(C-4); 169.81(C-19); 153.64(C-2); 144.21(Cq); 137.98(C-7); 136.09(C-9); 127.29(C-5); 126.96(C-3); 108.08(C-10); 95.22(C-8); 55.82(C-20, C-23); 48.13(C-17); 42.76(C-21, C-22); 16.37(C-18).

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

În scopul determinării proprietății antimicrobiene pe care o pot avea clorochinolonele, s-a recurs la metoda diluțiilor seriate în vederea stabilirii unei concentrații minime inhibitorii (CMI) și a tipului de acțiune pe care acestea le au față de tulpini bacteriene test, frecvent întâlnite în tehnologiile farmaceutice (activitate 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 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 și *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027.

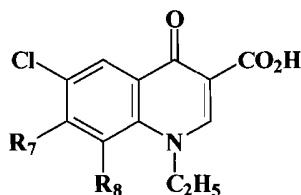
Tabel : Activitatea antimicrobiană „in vitro” a clorochinolonei

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

Dintre compușii testați, compusul 6CIPQ 28 prezintă activitate antibacteriană mai intensă față de *E. Coli* ATCC 25922 (CMI 1,28 $\mu\text{g/mL}$), și față de *S.aureus* ATCC29223 (CMI 1,28 $\mu\text{g/mL}$).

REVENDICARI

1. Derivatii chinolonici, cu formula generala I



I

caracterizati prin aceea ca in care : R_7 este 3-metil-piperidinil, 4-metil-piperidinil, piperidinil, pirolidinil sau morfolinil 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-(4-metil-piperidinil)-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-(4-metil-piperidinil)-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-(3-metil-piperidinil)-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-piperidinil-8-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic.

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

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

8. Procedeu de preparare a derivatilor chinolonici, definiti in revendicarea 1, in care R_7 este 3-metil-piperidinil, 4-metil-piperidinil, piperidinil, pirolidinil sau morfolinil iar R_8 este un atom de clor, **caracterizat prin aceea ca**, are loc printr-o reactie de substitutie nucleofila a hidrogenului din pozitia 8 a derivatului chinolonic definit in revendicarea 1, in care R_7 este 3-metil-piperidinil, 4-metil-piperidinil, piperidinil, pirolidinil iar R_8 este un atom de hidrogen, utilizand drept agent de clorurare, clorura de sulfuril, in mediu de cloroform, la temperatura camerei si la un raport molar intre derivatul chinolonic si clorura de sulfuril de 1 la 3.