

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 885**

51 Int. Cl.:
C07D 403/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08104076 .8**
96 Fecha de presentación: **23.05.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2138490**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.12.2009**

54 Título: **NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE FLUOROQUINOLONA.**

30 Prioridad:
24.05.2007 FR 0755240

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.01.2012

73 Titular/es:
**BIOCODEX
7, AVENUE GALLIENI
94250 GENTILLY, FR**

72 Inventor/es:
**Berthon-Cédille, Laurence;
Leguern, Marie-Emmanuelle;
Renaud, Gilles y
Tombret, Francis**

74 Agente: **Pons Ariño, Ángel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 372 885 T3

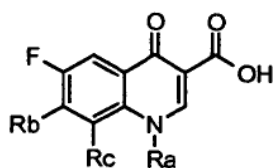
DESCRIPCIÓN

Nuevo procedimiento de síntesis de fluoroquinolona

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de fluoroquinolonas.

- 5 Las fluoroquinolonas son antibióticos obtenidos por síntesis química que presentan un amplio espectro antibacteriano. Estos compuestos inhiben la topoisomerasa II o ADN-girasa y de esa forma la replicación y transcripción del ADN de las bacterias.

Como ejemplo de fluoroquinolonas, se pueden citar particularmente la lomefloxacin, la ciprofloxacin, la norfloxacin y la pefloxacin, cuyas estructuras se representan más abajo.

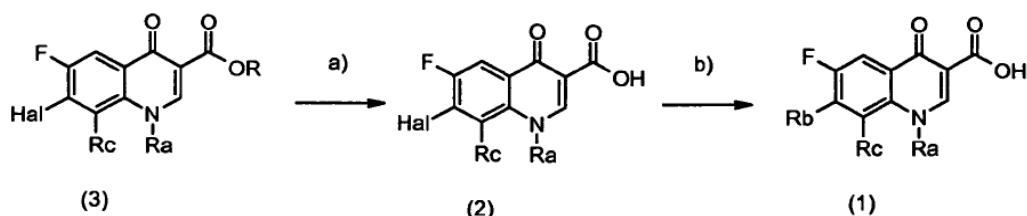


- 10 Lomefloxacin: R_a = etilo, R_b = 3-metil-1-piperazinilo, R_c = F; Ciprofloxacin:

R_a = ciclopropilo, R_b = 1-piperazinilo, R_c = H; Norfloxacin: R_a = etilo,

R_b = 1-piperazinilo, R_c = H; Pefloxacin: R_a = etilo, R_b = 4-metil-1-piperazinilo, R_c = H.

- En la literatura se reportan varios procedimientos de síntesis de estos compuestos (US 4,146,719 ; FR 2 555584; Hiroshi Koga y al., J. Med. Chem., 1980, 23, 1358-1363; Domagala y al., J. Med. Chem, 1991, 34, 1142-1154). Estos procedimientos implican generalmente la utilización de dos etapas, con las cuales particularmente una etapa a) de hidrólisis del éster carboxílico (3) con el ácido correspondiente (2) seguida de una etapa b) de sustitución nucleofílica de un átomo de halógeno, particularmente Cl o F, por un agente precursor del grupo R_b , particularmente un derivado piperazinilo, se obtiene la fluoroquinolona deseada (1) (Esquema I). Las dos reacciones químicas, hidrólisis y sustitución pueden emplearse igualmente en un orden inverso, sustitución nucleofílica del núcleo halógeno y luego hidrólisis del éster.



Esquema I

- La etapa b) se realiza generalmente en presencia de un disolvente orgánico tal como piridina o acetonitrilo en reflujo, o incluso DMF, opcionalmente en presencia de una base orgánica tal como trietilamina (Domagala y al., J. Med. Chem., 1991, 34, 1142-1154).

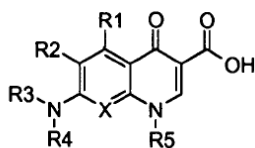
Un procedimiento para la preparación de fluoroquinolonas implica una etapa b) en agua como se ha reportado recientemente en la literatura (M. Saeed Abaee y al., Heterocyclic Communications, Vol. 11, No. 5, 2005). Sin embargo, esta reacción está acompañada de la formación de una cantidad importante de isómero de posición. Además, es necesario calentar el medio de reacción durante varias horas a temperatura elevada.

- 30 Se ha puesto a punto ahora un nuevo procedimiento para la preparación de fluoroquinolonas en un número limitado de etapas. Más específicamente, según este procedimiento, las etapas a) y b) anteriormente mencionadas se realizan ventajosamente en una sola etapa.

Además, este procedimiento se realiza en agua, lo que constituye una ventaja económica y ecológica importante.

- Finalmente, este procedimiento permite obtener a fluoroquinolonas sustituidas de manera diversa con rendimientos y pureza elevados. Ventajosamente, el procedimiento según la invención permite obtener rendimientos superiores a 90%, incluso 96%.

La presente invención se relaciona así con un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



(I)

o de un hidrato o de una sal de adición ácida o básica del mismo,

en la cual:

5 R_1 representa un grupo escogido entre hidrógeno, alquilo o NRR' ;

R_2 representa un átomo de flúor;

R_3 , R_4 son idénticos o diferentes y

10 - representan independientemente un grupo hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxilo, o aralquilo, pudiendo los dichos grupos alquilo, cicloalquilo, y aralquilo, ser sustituidos opcionalmente por uno o varios grupos hidroxilo, o NRR' ;

o

- junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos escogidos entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, $-C(=O)Alquilo$, NRR' , $=NOR$, aralquilo, arilo, heteroarilo,

15 siendo posible para dichos grupos alquilo, arilo y heteroarilo ser sustituidos opcionalmente por uno o varios grupos escogidos entre alquilo, halógeno, perfluoroalquilo, alcoxi, NRR' ;

R_5 representa un grupo escogido entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, $NR(CHO)$ o NRR' , pudiendo dichos grupos alquilo y arilo ser sustituidos opcionalmente por uno o varios grupos escogidos entre halógeno o hidroxilo;

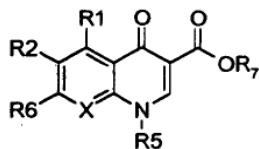
X representa un grupo CR_8 o un átomo de nitrógeno;

20 R_8 representa un grupo escogido entre hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi, o forma con R_5 un grupo Heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alquilo;

R , R' son idénticos o diferentes y representan independientemente un grupo hidrógeno o alquilo;

comprendiendo dicho procedimiento:

i) la reacción de un compuesto de fórmula (II)



(II)

25 en la cual

R_1 , R_2 , R_5 y X son como se definieron anteriormente,

R_6 representa un átomo de halógeno ;

R_7 representa un grupo alquilo;

con una amina de fórmula R_3R_4NH en agua en presencia de una base mineral; y opcionalmente

30 ii) la recuperación de un compuesto de fórmula (I) obtenido.

Según la presente invención, los radicales alquilo representan radicales hidrocarbonados saturados, en cadena recta o ramificada, de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono. Se pueden citar particularmente, cuando son lineales, los radicales metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, octilo, nonilo, decilo, dodadecilo, hexadecilo, y octadecilo. Se pueden citar particularmente, cuando son ramificados o sustituidos con uno o varios radicales alquilo, los radicales isopropilo, tert-butilo, 2-etilhexilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo y 3-metilheptilo.

Los radicales alcoxi según la presente invención son radicales de fórmula -O-alquilo, siendo el alquilo tal como se definió precedentemente.

Entre los átomos de halógeno (Hal), se citan más particularmente los átomos flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente cloro y flúor.

El radical cicloalquilo es un radical hidrocarbonado mono-, bi- o tri- cíclico saturado o parcialmente insaturado, no aromático, de 3 a 10 átomos de carbono, tal como, particularmente, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o adamantilo, así como los ciclos correspondientes que contienen una o varias insaturaciones.

Arilo designa un sistema aromático hidrocarbonado, mono- o bicíclico de 6 a 10 átomos de carbono. Entre los radicales arilo se pueden citar particularmente los radicales fenilo o naftilo, más particularmente sustituidos con al menos un átomo de halógeno.

Aralquilo designa un grupo arilo-alquilo- en donde arilo y alquilo son tal como se definieron más arriba. Entre los radicales aralquilo, se pueden citar particularmente el radical bencilo o fenetilo.

Los radicales heteroarilo designan los sistemas aromáticos que comprenden uno o varios heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre, mono- o bicíclicos, de 5 a 10 átomos de carbono. Entre los radicales heteroarilo se pueden citar pirazinilo, tienilo, oxazolilo, furazanilo, pirrolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, naftiridinilo, piridazinilo, quioxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[2,1-b]tiazolilo, cinolinilo, triazinilo, benzofurazanilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, tienopiridilo, tienopirimidinilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, benzoazaindol, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo, furanilo, imidazolilo, indolilo, triazolilo, tetrazolilo, indolizínilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, purinilo, quiazolinilo, quiolinilo, isoquinolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, isotiazolilo, carbazolilo, así como los grupos condensados a un núcleo fenilo. Los grupos heteroarilo preferidos comprenden tienilo, pirrolilo, quioxalinilo, furanilo, imidazolilo, indolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, quiazolinilo, quiolinilo, tiazolilo, carbazolilo, y los grupos condensados a un núcleo fenilo, y más particularmente quiolinilo, carbazolilo, tiadiazolilo.

Los radicales heterociclilo designan los sistemas mono- o bicíclicos, saturados o parcialmente insaturados, no aromáticos, de 5 a 10 átomos de carbono, que comprenden uno o varios heteroátomos escogidos entre N, O o S. Entre los heterociclilos se pueden citar particularmente oxiranilo, aziridinilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, ditiolanilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, morfolinilo, piperidilo, piperazinilo, tetrahidrotiopiranilo, ditiánilo, tiomorfolinilo, dihidrofuranilo, 2-imidazolinilo, 2,3-pirrolinilo, pirazolinilo, dihidrotiofenilo, dihidropiranilo, piranilo, tetrahidropiridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridinilo, dihidrotiopiranilo, y los grupos correspondientes surgidos de la fusión con un núcleo fenilo, y más particularmente los ciclos piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo.

Los compuestos de la invención de fórmula (I) definidos precedentemente que poseen una función suficientemente ácida o una función suficientemente básica o las dos, pueden incluir las sales correspondientes de ácido orgánico o mineral o base orgánica o mineral, preferiblemente aceptables farmacéuticamente. Pueden presentarse igualmente bajo forma zwitteriónica.

Las sales de adiciones ácidas se forman con los compuestos útiles según la invención en las cuales está presente una función de base tal como un grupo amino, alquilamino o dialquilamino. Se prefieren las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, es decir no tóxicas. Las sales seleccionadas se escogen de manera óptima para ser compatibles con los vehículos farmacéuticos habituales y adaptados para la administración oral o parenteral. Las sales de adición ácida de los compuestos útiles según esta invención pueden ser preparadas por reacción de la base libre con el ácido apropiado, mediante aplicación o adaptación de procedimientos conocidos. Entre los ácidos adaptados para el uso en la preparación de estas sales se encuentran ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, diversos ácidos carboxílicos y sulfónicos orgánicos, tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido tártrico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido ascórbico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico y ácidos grasos.

Las sales de adición básica pueden formarse cuando el compuesto útil según la invención contiene un grupo carboxilo, o bioisóestero suficientemente ácido. Las bases que pueden ser útiles para preparar las sales de adición básica comprenden preferiblemente las que producen, cuando están asociadas a un ácido libre, sales farmacéuticamente aceptables, es decir sales cuyos cationes no son tóxicos para el paciente en las dosis

farmacéuticas de las sales, de manera que los efectos inhibidores benéficos inherentes a la base libre no sean anulados por los efectos secundarios imputables a los cationes. Las sales farmacéuticamente aceptables, que comprenden los derivados de sales de metales alcalinotérreos, dentro del alcance de la invención comprenden los derivados las siguientes bases: hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de zinc, amoniaco, etilendiamina y otros.

Los compuestos útiles según la presente invención pueden ser preparados o formados fácilmente durante el proceso de la invención, bajo la forma de solvatos (por ejemplo hidratos). Los hidratos de los compuestos útiles según la presente invención pueden ser preparados fácilmente por recristalización de una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, utilizando disolventes orgánicos tales como dioxano, tetrahidrofurano o metanol.

- 10 Los compuestos de fórmula (II) útiles según la invención son aquellos para los cuales R_1 representa preferiblemente un átomo de hidrógeno.

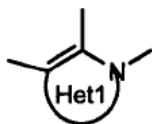
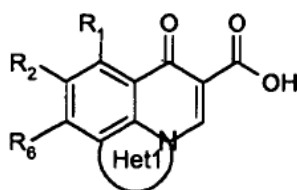
Preferiblemente, R_3 , R_4 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo, en particular un grupo piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, o morfolinilo.

Preferiblemente, R_3 , R_4 forma, junto con el átomo de nitrógeno al cual está unido, un grupo piperazinilo.

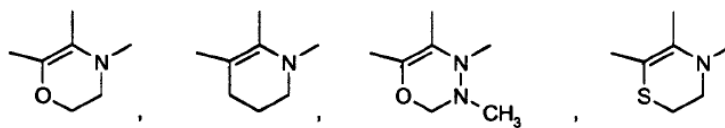
- 15 Preferiblemente, R_5 representa un grupo alquilo, cicloalquilo o arilo, particularmente un grupo etilo, ciclopropilo o un grupo fenilo sustituido con uno o varios átomos de flúor.

Preferiblemente, R_8 representa H, F, Cl o OCH_3 .

Según una variante, R_8 forma con R_5 un grupo heterociclilo Het1:



- 20 representa preferiblemente un grupo heterociclilo que comprende preferencialmente de 5 a 7 eslabones, particularmente 6 eslabones, más preferiblemente escogidos entre:



opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alquilo.

- 25 Preferiblemente, R_6 representa un átomo de flúor, cloro o bromo, más preferiblemente un átomo de flúor.

Más preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) pueden ser escogidos entre:

- Lomefloxacin
- Norfloxacin
- Ciprofloxacin

- 30 - Pefloxacin

- Grepafloxacin o togefloxacin

- Ofloxacină o Levofloxacină
- Fleroxacină
- Sarafloxacină
- Gatifloxacină
- 5 - Enrofloxacină
- Difloxacină
- Temafloxacină
- Amifloxacină
- Sitafoxacină
- 10 - Danofloxacină
- Clinafoxacină
- Balofloxacină
- Moxifloxacină
- Sparfloxacină
- 15 - Nadifloxacină
- Marbofloxacină
- Lofloxacină
- Rufloxacină
- Enoxifloxacină
- 20 - Gemifloxacină
- Trovafloxacină
- Tosufloxacină.

25 Preferiblemente, la amina de fórmula R_3R_4NH empleada en la etapa i) está presente en una cantidad de 1 a 5 equivalentes, más preferiblemente 2 a 4 equivalentes, particularmente 3 equivalentes con respecto al número de moles del compuesto de fórmula (II). De manera inesperada, se ha demostrado en efecto que la utilización de un número creciente de equivalentes de amina permite acelerar la reacción para alcanzar, a partir de 3 equivalentes, una tasa de conversión de más de 90% después de solamente algunas horas de reacción a cierta temperatura.

30 La etapa i) se realiza en presencia de una base mineral, más preferiblemente en presencia de un carbonato o de un bicarbonato de metal alcalino, siendo preferidos especialmente K_2CO_3 , $KHCO_3$, Na_2CO_3 o $NaHCO_3$, K_2CO_3 , de manera particular. Ventajosamente, el K_2CO_3 permite acelerar la cinética de la reacción y conduce a una tasa de impurezas muy baja.

La cantidad de base mineral presente en el medio no es crítica. Puede variar entre 1, 2 y 5 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula (II), y preferiblemente está comprendida entre 3 y 5.

35 La reacción puede tener lugar en una amplia gama de temperaturas, particularmente entre 20°C y 200°C. Preferiblemente, la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 60°C y 120°C, más preferiblemente entre 90°C y 100°C.

Los tiempos requeridos para la reacción pueden variar considerablemente, según numerosos factores, particularmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Generalmente es suficiente una duración de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 12 horas.

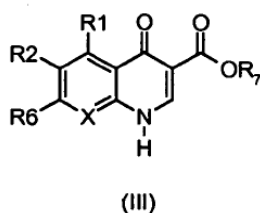
El compuesto así preparado puede ser recuperado a partir de una mezcla de reacción por medios tradicionales. Por ejemplo, los compuestos pueden ser recuperados ya sea por cristalización con pH controlado o bien por adición de un disolvente en el cual los productos no son solubles, ya sea por extracción del medio de reacción con un disolvente orgánico inmiscible en agua, y destilando el disolvente del extracto. Además, el producto, si se desea, puede ser purificado incluso por diversas técnicas, tales como recrystalización, reprecipitación o diversas técnicas de cromatografía, particularmente cromatografía en columna o cromatografía en capa fina preparativa.

Será evidente que los compuestos útiles según la presente invención pueden contener centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden estar independientemente en configuración R o S. Es evidente para el experto en la técnica que algunos compuestos útiles según la invención pueden presentar igualmente una isomería geométrica. Se debe comprender que la presente invención abarca isómeros geométricos individuales, estereoisómeros y mezclas de éstos, que incluyen mezclas racémicas, de compuestos de la fórmula (I) anterior. Estos tipos de isómeros pueden ser separados de sus mezclas, por aplicación o adaptación de procedimientos conocidos, por ejemplo técnicas de cromatografía o técnicas de recrystalización preferencial, o se preparan separadamente a partir de isómeros apropiados de sus intermediarios.

El procedimiento según la invención puede comprender además una etapa subsecuente a la etapa i) o ii) en la cual el compuesto de fórmula (I) obtenido se hace reaccionar con una solución de ácido clorhídrico, de manera que se obtenga el clorhidrato correspondiente.

Los compuestos de fórmula general (II) están disponibles comercialmente y/o pueden ser preparados por aplicación o adaptación de cualquier método conocido en sí y/o al alcance del experto en la técnica, particularmente los descritos por R.C. Larock en Comprehensive Organic Transformations, VCH Pub., 1989, o por aplicación o adaptación de los procedimientos descritos en el ejemplo que sigue.

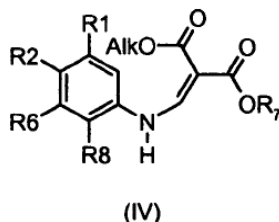
Los compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados particularmente a partir de compuestos de fórmula (III).



en la cual R_1 , R_2 , R_6 , X y R_7 son tal como se definieron más arriba en la fórmula general (II).

A título de ejemplo, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto R_5 -Hal, en presencia de una base orgánica o mineral tal como K_2CO_3 o NaH, en un disolvente aprótico polar tal como DMF, con una temperatura de aproximadamente 100°C.

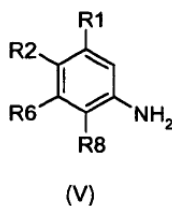
Los compuestos de fórmula (III) para los cuales $X=CR_8$ pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula (IV):



en la cual R_1 , R_2 , R_6 , R_8 y R_7 son como se definieron más arriba en la fórmula general (III).

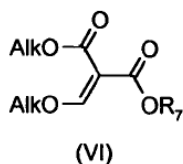
A título de ejemplo, la ciclización intramolecular se realiza en Ph_2O en caliente a una temperatura de aproximadamente 230°C.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula (V):



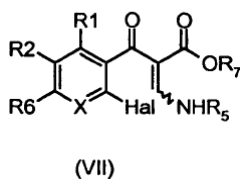
en la cual R_1 , R_2 , R_6 y R_8 son tal como se definen en la fórmula general (IV).

Los compuestos de fórmula (IV) pueden ser obtenidos particularmente acoplando los compuestos de fórmula (V) con compuestos de fórmula (VI):



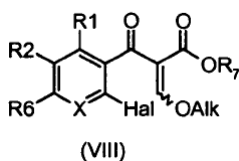
- 5 en la cual los grupos Alk designan independientemente un grupo alquilo y R_7 es tal como se define en la fórmula (IV). Este acoplamiento puede ser realizado por ejemplo en tolueno, a 105°C.

Según otro aspecto, los compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula (VII):



- 10 en la cual R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 y X son tal como se definen en la fórmula general (II), y Hal representa un átomo de halógeno.

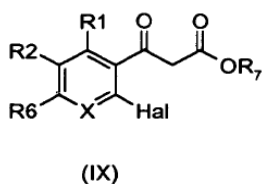
Los compuestos de fórmula (VII) pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula (VIII):



en la cual R_1 , R_2 , R_6 , R_7 , X y Hal son tal como se definen en la fórmula general (VII) y Alk representa un grupo alquilo.

- 15 Esta etapa puede realizarse haciendo reaccionar una amina R_5NH_2 con un compuesto de fórmula (VIII) en un disolvente tal como CH_2Cl_2 o EtOH.

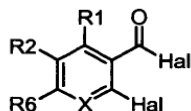
Los compuestos de fórmula (VIII) pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula (IX):



en la cual R_1 , R_2 , R_6 , R_7 , X y Hal son como se definen en la fórmula general (VIII).

A título de ejemplo, esta reacción puede realizarse haciendo reaccionar un compuesto $\text{HC}(\text{OAlk})_3$ con un compuesto de fórmula (IX) en anhídrido acético.

Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (X):

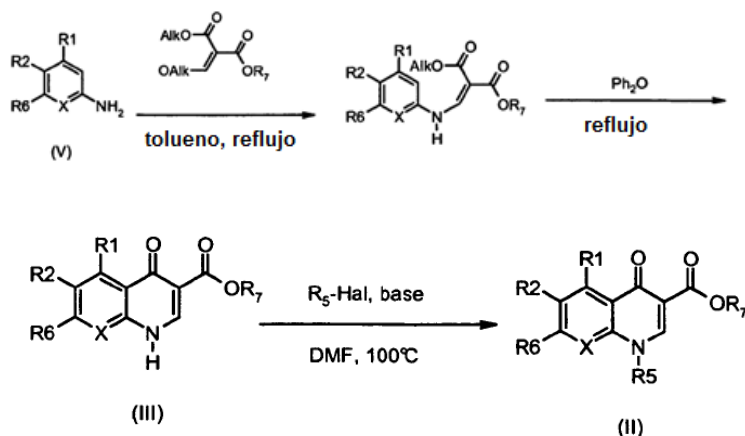


(X)

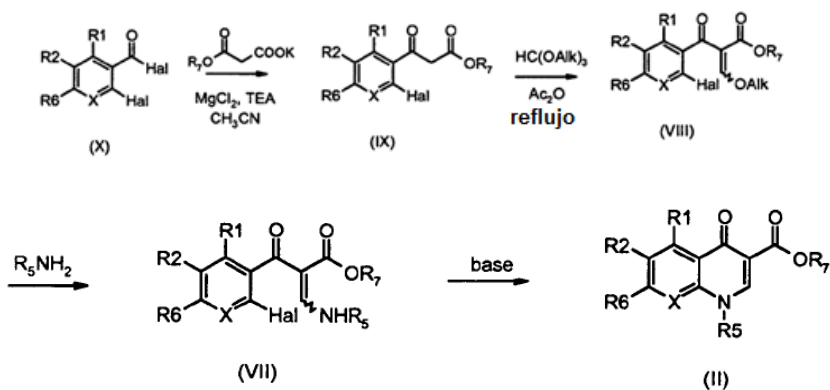
- 5 en la cual R_1 , R_2 , R_6 y X son tal como se definen en la fórmula general (VII) y los grupos Hal representan independientemente un átomo de halógeno.

A título de ejemplo, esta reacción se puede realizar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula $R_7\text{O}(\text{CO})\text{CH}_2\text{COO}$ en presencia de MgCl_2 y de trietilamina (TEA) en acetonitrilo.

- 10 A continuación se representan esquemas ilustrativos de los procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula (II) útiles según la invención.



Esquema II



15

Esquema III

En las reacciones descritas anteriormente, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxilo, amino, imino, tio, carboxi, cuando son deseables en el producto final, para evitar su participación indeseable en las reacciones. Los grupos de protección tradicionales pueden ser utilizados conforme a la práctica estándar, y para ejemplos véase T.W. Green y P.G.M. Wuts en Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons, 1991 ; J.F.W. McOmie en Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, 1973.

20

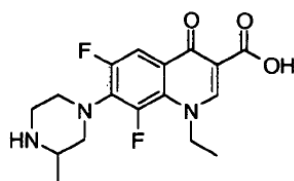
Los productos de bases o los reactivos utilizados están disponibles comercialmente y/o pueden ser preparados por aplicación o adaptación de procedimientos conocidos, por ejemplo procedimientos tales como los descritos en los ejemplos, o sus equivalentes químicos evidentes.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, no obstante sin limitarla. Los productos de partida utilizados son productos conocidos o preparados según modos de operación conocidos.

Los porcentajes son expresados en peso, salvo mención contraria.

Ejemplos

Ejemplo 1: Procedimiento para la preparación del ácido 1-etil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico (lomefloxacina).



10

En un matraz de tres bocas de 1l, añadir 300 ml de agua, agitar luego adicionar 50 g de 1-etil-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo, 50 g de carbonato de potasio y 50 g de 2-metilpiperazina. Calentar a continuación el medio de reacción en conjunto a 90-95°C durante mínimo 10 horas controlando la evolución de la reacción por CCM. Cuando la reacción se termina, el medio de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se ajusta el pH a aproximadamente 7,5 por adición de ácido clorhídrico a 37% (el producto precipitado en el curso de la filtración). Agitar esta suspensión 3 horas, reajustar el pH si es necesario, y luego centrifugar. Lavar sucesivamente con 2 x 50 ml de agua luego 2 x 50 ml de acetona y enjuagar con 50 ml de acetona. Después de secado en estufa a 50°C, se obtienen 56.5 g de cristales blancos. (Rdt ~ 96%).

15

Lomefloxacina: Ácido 1-etil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(3-metil-1-piperazinil) -4-oxoquinolina-3-carboxílico; RN[98079-51-7].

20

p.f.: 238°C [lit.: 239-240,5°C; Merck Index 14th, 5562].

RMN ¹H (5 % NaOD /D₂O) en ppm: 1,07 (d; ³J = 6,0 Hz; 3H; CH₃ piperazino); 1,42 (t; ³J = 6,6 Hz; 3H; CH₃ etilo); 2,8 a 3,1 (m; 4H; 2 CH₂ piperazino); 3,1 a 3,4 (m; 3H; CH piperazino + CH₂ piperazino); 4,36 (m; 2H; CH₂ etilo); 7,66 (dd; ³J_{H-F6} = 12,6 Hz y ⁵J_{H-F8} = 1,8 Hz; 1 H; H-5); 8,32 (s; 1 H; H-2).

RMN ¹³C (5 % NaOD /D₂O) en ppm: 17,93 (d; ⁵J_{C-F8} = 4,6 Hz; CH₃ etilo); 20,57 (s; CH₃ piperazino); 47,51 - 52,89 - 60,00 (3 s; 3 CH₂ piperazino); 52,70 (s; CH piperazino); 56,02 (d; ⁴J_{C-F8} = 16,8 Hz; CH₂ etilo); 109,59 (d; ²J_{C-F6} = 23,7 Hz; CH-5); 118,56 (s; C-3); 125,48 (d; ²J_{C-F8} = 7,7 Hz; C-8a); 128,92 (d; ³J_{C-F6} = 6,1 Hz; C-4a); 134,77 (t; ²J_{C-F6} ~ ²J_{C-F8} = 14,5 Hz; C-7); 147,9 (dd; ¹J_{C-F8} = 248,2 Hz y ³J_{C-F6} = 6,5 Hz; C-8); 152,42 (s; CH-2); 156,30 (dd; ¹J_{C-F6} = 245,9 Hz y ³J_{C-F8} = 6,1 Hz; C-6); 174,19 (s; CO₂H); 176,45 (s; CO).

25

IR (ATR) en cm⁻¹: 3600 a 3200 (valencia O-H enlazado tipo dímero y valencia N-H amina secundaria), 3100 a 2800 y 2800 a 2200 (valencia O-H ácido tipo dímero y valencia C-H aromáticos o alifáticos), 3053 (valencia C-H aromáticos), 1723 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1614 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1475 (valencia C=C aromáticos), 1338 (valencia simétrica ión carboxilato OC-O), 1280 (valencia C-F aromática), 1250 (valencia C-O ácido tipo dímero), 930 (H-O deformación fuera del plano)

30

A título de ejemplos, los siguientes compuestos se preparan según el modo de operación del ejemplo 1:

35

Ácido 1-etil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-[(2-hidroxipropil)amino]-4-oxoquinolina-carboxílico; RN = [724737-42-2]

p.f.: 195,5°C.

RMN ¹H (5 % NaOD /D₂O) en ppm: 1,21 (d; ³J = 6,2 Hz; 3H; CH₃ propilo); 1,37 (t; ³J = 6,6 Hz; 3H; CH₃ etilo); 3,2 a 3,45 (m; 2H; CH₂ propilo); 3,85 a 4,05 (m; 1H; CH propilo); 4,15 a 4,4 (m; 2H; CH₂ etilo); 7,51 (dd; ³J_{H-F6} = 12,8 Hz y ⁵J_{C-F8} = 1,6 Hz; 1 H; H-5); 8,26 (s; 1 H; H-2).

40

RMN ¹³C (5 % NaOD /D₂O) en ppm: 13,27 (d; ⁵J_{C-F8} = 4,6 Hz; CH₃ etilo); 17,45 (s; CH₃ propilo); 49,52 (s; CH₂ propilo); 51,12 (d; ⁴J_{C-F8} = 16,8 Hz; CH₂ etilo); 65,16 (s; CH propilo); 104,42 (d; ²J_{C-F6} = 21,4 Hz; CH-5); 113,53 (s; C-3); 115,71 (d; ²J_{C-F8} = 6,9 Hz; C-8a); 124,12 (d; ³J_{C-F6} = 5,4 Hz; C-4a); 128,53 (pseudo t; ²J_{C-F} = 13,8 y 14,5 Hz; C-7);

136,95 (dd; $^1J_{C-F8} = 239,8$ Hz y $^3J_{C-F6} = 6,9$ Hz; C-8); 147,14 (s; CH-2); 147,32 (dd; $^1J_{C-F6} = 242,1$ Hz y $3J_{C-F8} = 7,7$ Hz; C-6); 169,97 (s; CO₂H); 172,08 (s; CO).

IR (ATR) en cm⁻¹: 3360 (valencia O-H enlazado tipo dímero), 3288 (valencia N-H amina secundaria libre), 3150 a 2800 y 2800 a 2200 (valencia O-H ácido tipo dímero y valencia C-H aromáticos y alifáticos), 1695 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1625 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1488 (valencia C=C aromáticos).

Ácido 8-cloro-1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico; RN = [111234-01-6].

p.f.: 208-210°C.

10 RMN ¹H (5 % NaOD /D₂O) en ppm: 1,03 (d; $^3J = 6,0$ Hz; 3H; CH₃ piperazino); 1,33 (t; $^3J = 7,2$ Hz; 3H; CH₃ etilo); 2,60 a 3,25 (m; 7H; CH + 3 CH₂ piperazino); 4,48 (q; $^3J = 7,0$ Hz; 2H; CH₂ etilo); 7,68 (d; $^3J_{H-F} = 12,6$ Hz; 1H; H-5); 8,38 (s; 1H; H-2).

15 RMN ¹³C (5 % NaOD /D₂O) en ppm: 13,16 (s; CH₃ etilo); 15,93 (s; CH₃ piperazino); 42,95 - 48,38 - 50,53 - 55,55 (4 s; 3 CH₂ piperazino + CH₂ etilo); 48,07 (s; CH piperazino); 109,2 (d; $^2J_{C-F6} = 23,0$ Hz; CH-5); 114,63 (s; C-3); 116,28 (s; C-8a); 123,47 (d; $^3J_{C-F6} = 6,8$ Hz; C-4a); 133,78 (s; C-8); 140,36 (d; $^2J_{C-F6} = 14,5$ Hz; C-7); 149,19 (s; CH-2); 153,18 (d; $^1J_{C-F6} = 248,0$ Hz; C-6); 169,54 (s; CO₂H); 172,67 (s; CO).

IR (ATR) en cm⁻¹: 3600 a 3200 (valencia O-H enlazado tipo dímero y valencia N-H amina secundaria), 3100 a 2800 y 2800 a 2200 (valencia O-H ácido tipo dímero y valencia C-H aromáticos y alifáticos), 1725 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1630 - 1610 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O).

Norfloxacin: Ácido 1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(1-piperazinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico; RN = [70458-96-7].

20 p.f.: 219-220°C [lit: 220-1°C, Merck Index 14th, 6700]

RMN ¹H (5 % NaOD /D₂O) en ppm: 1,39 (t; $^3J = 7,0$ Hz; 3H; CH₃ etilo); 2 a 3,25 (m; 8H; 4 CH₂ piperazino); 4,22 (pseudo q; $^3J = 7,0$ Hz; 2H; CH₂ etilo); 6,88 (d; $^4J_{H-F} = 6,9$ Hz; 1 H; H-8); 7,79 (d; $^3J_{H-F} = 13,6$ Hz; 1 H; H-5); 8,37 (s; 1H; H-2).

25 RMN ¹³C (5 % NaOD /D₂O) en ppm: 16,23 (s; CH₃ etilo); 46,89 - 53,17 (2 s; 4 CH₂ piperazino); 51,58 (s; CH₂ etilo); 107,79 (s; CH-8); 114,22 (d; $^2J_{C-F6} = 22,9$ Hz; CH-5); 119,32 (s; C-3); 125,07 (d; $^3J_{C-F6} = 6,9$ Hz; C-4a); 138,96 (s; C-8a); 147,24 (d; $^2J_{C-F6} = 11,5$ Hz; C-7); 149,47 (s; CH-2). 155,46 (d; $^1J_{C-F6} = 245,9$ Hz; C-6); 175,02 (s; COOH); 177,71 (s; CO).

30 IR (ATR) en cm⁻¹: 3600 a 3200 (valencia O-H enlazado tipo dímero y valencia N-H amina secundaria), 3000 a 2800 (valencia O-H ácido tipo dímero y valencia C-H aromáticos y alifáticos), 1615 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1484 (valencia C=C aromáticos), 1331 (valencia simétrica ión carboxilato OC-O).

8-fluoropefloxacin: Ácido 1-etil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico; RN = [75338-41-9].

p.f.: 235-8°C [lit.: 240-250°, EP 230.053 (1987)]

35 RMN ¹H (CDCl₃) en ppm: 1,57 (t; $^3J = 7,4$ Hz; 3H; CH₃ etilo); 2,39 (s; 3H; CH₃ piperazino); 2,5 a 2,65 (m; 4H; CH₂ piperazino); 3,4 a 3,5 (m; 4H; CH₂ piperazino); 4,4 a 4,6 (m; 2H; CH₂ etilo); 7,93 (dd; $^3J_{H-F6} = 11,8$ Hz y $^5J_{H-F8} = 1,4$ Hz; 1H; H-5); 8,60 (s; 1H; H-2).

40 RMN ¹³C (CDCl₃) en ppm: 16,39 (d; $^5J_{C-F8} = 5,4$ Hz; CH₃ etilo); 46,34 (s; CH₃ piperazino); 50,87 (pseudo t; $^4J_{C-F} \sim 4,3$ Hz; 2 CH₂ piperazino); 55,51 (s; 2 CH₂ piperazino); 54,68 (d; $^4J_{C-F8} = 16,8$ Hz; CH₂ etilo); 108,25 (dd; $^2J_{C-F6} = 22,9$ Hz y $^4J_{C-F8} = 3,0$ Hz; CH-5); 121,08-121,27 (2 s; C-3 y C-8a); 127,31 (s; C-4a); 134,55 (t; $^2J_{C-F6} \sim ^2J_{C-F8} = 14,5$ Hz; C-7); 145,88 (dd; $^1J_{C-F8} = 247,0$ Hz y $^3J_{C-F6} = 6,5$ Hz; C-8); 150,06 (s; CH-2); 155,24 (dd; $^1J_{C-F6} = 250,1$ Hz; $^3J_{C-F8} = 6,5$ Hz; C-6); 166,67 (s; COOH); 176,28 (s; CO).

45 IR (ATR) en cm⁻¹: 3054 (valencia C-H aromáticos y alifáticos), 3000 a 2800 (valencia O-H ácido tipo dímero y valencia C-H aromáticos y alifáticos), 1717 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1619 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1470 (valencia C=C aromáticos), 1281 (valencia C-F aromática), 1243 (valencia C-O ácido tipo dímero), 926 (H-O deformación fuera del plano).

Ácido 1-etil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(4-etil-1-piperazinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico; RN = [79668-41-0].

p.f.: 234-6°C. [lit.: 236-9°C, US 4,398,029 (1983)].

RMN ^1H (CDCl_3) en ppm: 1,15 (t; $^3\text{J} = 7,2$ Hz; 3H; CH_3 etipiperazino); 1,57 (t; $^3\text{J} = 6,8$ Hz; 3H; CH_3 etiquinolino); 2,52 (q; $^3\text{J} = 6,8$ Hz; 2H; CH_2 etipiperazino); 2,55 a 2,65 (m; 4H; 2 CH_2 ciclo piperazino); 3,4 a 3,55 (m; 4H; 2 CH_2 ciclo piperazino); 4,4 a 4,6 (m; 2H; CH_2 etiquinolino); 7,95 (dd; $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 11,8$ Hz y $^5\text{J}_{\text{H-F}} = 2,0$ Hz; 1 H; H-5); 8,60 (s; 1 H; H-2).

5 RMN ^{13}C (CDCl_3) en ppm: 11,88 (s; CH_3 etipiperazino); 16,35 (d; $^5\text{J}_{\text{C-F}} = 4,6$ Hz; CH_3 etiquinolino); 50,88 (pseudo t; $^4\text{J}_{\text{C-F}} \sim 4,3$ Hz; 2 CH_2 ciclo piperazino); 52,48 (s; CH_2 etipiperazino); 53,23 (s; 2 CH_2 piperazino); 54,67 (d; $^4\text{J}_{\text{C-F}} = 16,8$ Hz; CH_2 etiquinolino); 108,13 (dd; $^2\text{J}_{\text{C-F}_6} = 22,9$ Hz y $^2\text{J}_{\text{C-F}_8} = 3,4$ Hz; CH-5); 120,89 - 121,08 (2s; C-3 y C-8a); 127,21 (d; $^3\text{J}_{\text{C-F}_6} = 7,5$ Hz; C-4a); 134,50 (t; $^2\text{J}_{\text{C-F}_6} \sim ^2\text{J}_{\text{C-F}_8} = 13,8$ Hz; C-7); 145,78 (dd; $^1\text{J}_{\text{C-F}_8} = 247,4$ Hz y $^3\text{J}_{\text{C-F}_6} = 6,1$ Hz; C-8); 150,01 (s; CH-2); 155,01 (dd; $^1\text{J}_{\text{C-F}_6} = 244,7$ Hz y $^3\text{J}_{\text{C-F}_8} = 6,5$ Hz; C-6); 166,64 (s; COOH); 176,19 (s; CO).

10 IR (ATR) en cm^{-1} : 3055 (valencia C-H aromáticos y alifáticos), 3000 a 2700 (valencia O-H ácido tipo dímero y valencia C-H aromáticos y alifáticos), 1716 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1620 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1470 (valencia C=C aromáticos); 1286 (valencia C-F aromática), 1241 (valencia C-O ácido tipo dímero), 926 (H-O deformación fuera del plano).

Ácido 1-etil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-morfolinil-4-oxoquinolina-3-carboxílico; RN = [79660-59-6].

15 p.f.: 260-270°C [lit.: 268-271°C, descomp.; US 4,398,0 29 (1983)].

RMN ^1H (5 % NaOD / D_2O) en ppm: 1,40 (t; $^3\text{J} = 6,7$ Hz; 3H; CH_3 etilo); 3,20 a 3,40 (m; 4H; CH_2 morfolino); 3,8 a 3,95 (m; 4H; CH_2 morfolino); 4,20 a 4,40 (m; 2H; CH_2 etilo); 7,54 (d; $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 12,8$ Hz; 1 H; H-5); 8,33 (s; 1 H; H-2).

20 RMN ^{13}C (5 % NaOD / D_2O) en ppm: 17,91 (d; $^5\text{J}_{\text{C-F}_8} = 4,6$ Hz; CH_3 etilo); 53,39 (s; 2 CH_2N morfolino); 56,17 (d; $^4\text{J}_{\text{C-F}_8} = 16,1$ Hz; CH_2 etilo); 69,70 (s; 2 CH_2O morfolino); 109,67 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F}_6} = 22,9$ Hz; CH-5); 119,01 (s; C-3); 126,18 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F}_8} = 7,7$ Hz; C-8a); 129,19 (d; $^3\text{J}_{\text{C-F}_6} = 7,6$ Hz; C-4a); 134,46 (pseudo t; $^2\text{J}_{\text{C-F}_6}$ y $^2\text{J}_{\text{C-F}_8} = 13,0$ y 14,5 Hz; C-7); 148,73 (dd; $^1\text{J}_{\text{C-F}_8} = 249,0$ Hz y $^3\text{J}_{\text{C-F}_6} = 6,9$ Hz; C-8); 152,26 (s; CH-2); 156,82 (dd; $^1\text{J}_{\text{C-F}_6} = 246,7$ Hz y $^3\text{J}_{\text{C-F}_8} = 6,0$ Hz; C-6); 174,53 (s; CO 2H); 176,65 (s; CO).

25 IR (ATR) en cm^{-1} : 3054 (valencia C-H aromáticos y alifáticos), 3000 a 2800 (valencia O-H ácido tipo dímero y valencia C-H aromáticos y alifáticos), 1712 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1619 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1470 (valencia C=C aromáticos), 1280 (valencia C-F aromática), 1239 (valencia C-O ácido tipo dímero), 921 (H-O deformación fuera del plano).

8-fluoronorfloxacin: Ácido 1-etil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(piperazinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico; RN = [99726-76-8].

p.f.: 253-4°C. [lit.: 232-6°C; WO 8,810,253 (1988)].

30 RMN ^1H (5 % NaOD / D_2O) en ppm: 1,39 (t; $^3\text{J} = 6,6$ Hz; 3H; CH_3 etilo); 2,85 a 3,05 (m; 4H; 2 CH_2 ciclo piperazino); 3,15 a 3,35 (m; 4H; 2 CH_2 ciclo piperazino); 4,2 a 4,45 (m; 2H; CH_2 etilo); 7,58 (d; $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 12,4$ Hz; H-5); 8,32 (s; 1 H; H-2).

35 RMN ^{13}C (5 % NaOD / D_2O) en ppm: 18,06 (d; $^5\text{J}_{\text{C-F}_8} = 4,6$ Hz; CH_3 etilo); 47,75 - 53,95 (2 s; CH_2 ciclo piperazino); 56,22 (d; $^4\text{J}_{\text{C-F}_8} = 16,7$ Hz; CH_2 etilo); 109,73 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F}_6} = 22,9$ Hz; CH-5); 118,77 (s; C-3); 125,78 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F}_8} = 7,7$ Hz; C-8a); 129,09 (d; $^3\text{J}_{\text{C-F}_6} = 6,9$ Hz; C-4a); 135,11 (t; $^2\text{J}_{\text{C-F}_6} \sim ^2\text{J}_{\text{C-F}_8} = 13,8$ Hz; C-7); 148,35 (dd; $^1\text{J}_{\text{C-F}_8} = 248,2$ Hz y $^3\text{J}_{\text{C-F}_6} = 5,7$ Hz; C-8); 152,52 (s; CH-2); 156,62 (dd; $^1\text{J}_{\text{C-F}_6} = 246,6$ Hz y $^3\text{J}_{\text{C-F}_8} = 5,7$ Hz; C-6); 174,40 (s; COOH); 176,62 (s; CO).

40 IR (ATR) en cm^{-1} : 3600 a 3200 (valencia O-H enlazado tipo dímero y valencia N-H amina secundaria), 3100 a 2800 y 2800 a 2200 (valencia O-H ácido tipo dímero y valencia C-H aromáticos o alifáticos), 3033 (valencia C-H aromáticos), 1634 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1616 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1473 (valencia C=C aromáticos), 1279 (valencia C-F aromática), 944 (H-O deformación fuera del plano).

Sparfloxacin: Ácido 5-amino-1-ciclopropil-7-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico (estereoquímica relativa); RN (x HCl) = [127585-83-5].

45 p.f.: > 285°C (x HCl). [lit: 266-9°C (base); Merck Index 14th, 8735]

RMN ^1H (5 % NaOD / D_2O) en ppm: 0,85 a 1,0 (m; 2H; CH_2 ciclopropilo); 1,04 (d; $^3\text{J} = 6,3$ Hz; 6H; 2 CH_3 piperazino); 1,0 a 1,20 (m; 2H; CH_2 ciclopropilo); 2,65 a 3,0 (2 m; 4H; 2 CH y 1 CH_2 piperazino); 3,1 a 3,3 (d ancho; 2H; CH_2 piperazino); 3,65 a 3,8 (m; 1 H; CH ciclopropilo); 8,27 (s; 1 H; H-2).

50 RMN ^{13}C (5 % NaOD / D_2O) en ppm: 11,0 (s; CH_2 ciclopropilo); 20,6 (s; 2 CH_3 piperazino); 41,89 (d; $^4\text{J}_{\text{C-F}_8} = 15,0$ Hz; CH ciclopropilo); 53,14 (s; 2 CH piperazino); 59,54 (s; 2 CH_2 piperazino); 111,49 (d; $^3\text{J}_{\text{C-F}_6} = 4,6$ Hz; C-4a); 117,99 (s;

C-3); 130,62 (d; $^2J_{C-F6} = 6,0$ Hz; C-5); 134,81 (pseudo t; $^2J_{C-F} = 11,5$ y $12,95$ Hz; C-7); 137,47 (d, $^2J_{C-F8} = 12,3$ Hz; C-8a); 138,82 (dd; $^1J_{C-F8} = 235,9$ Hz y $^3J_{C-F6} = 5,5$ Hz; C-8); 142,20 (dd; $^1J_{C-F6} = 234,4$ Hz y $^3J_{C-F8} = 5,5$ Hz; C-6); 151,19 (s; CH-2); 174,51 (s; CO₂H); 181,64 (s; CO).

- 5 IR (ATR) en cm^{-1} : 3412 (valencia O-H enlazado tipo dímero y valencia N-H amina secundaria), 3272 (valencia N-H primaria enlazada), 3200 a 2800 y 2800 a 2200 (valencia O-H ácido tipo dímero y valencia C-H aromáticos o alifáticos), 1711 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1632 (valencia C=O cetona conjugada), 1514 (valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O y vibración de deformación de N-H primaria), 1435 (valencia C=C aromáticos), 1295 (valencia C-F aromática).

- 10 Ácido 1-etil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico; RN = [153468-44-1]

p.f.: 217-8°C, descomposición.

RMN ^1H (CDCl₃) en ppm: 1,58 (t; $^3J = 6,9$ Hz; 3H; CH₃ etilo); 3,1 a 3,35 (m; 4H; 2 CH₂ ciclo piperazino); 3,5 a 3,7 (m; 4H; 2 CH₂ ciclo piperazino); 3,91 (s; 3H; CH₃ metoxi); 4,4 a 4,6 (m; 2H; CH₂ etilo); 6,8 a 7,1 (m; 4H; H aromáticos); 7,93 (dd; $^3J_{H-F} = 11,8$ Hz y $^5J_{H-F} = 1,4$ Hz; 1 H; H-5); 8,61 (s; 1 H; H-8); 14,7 (s ancho; COOH).

- 15 RMN ^{13}C (CDCl₃) en ppm: 16,37 (d; $^5J_{C-F8} = 4,6$ Hz; CH₃ etilo); 51,26 - 51,35 (2 s; 4 CH₂ ciclo piperazino); 54,68 (d; $^4J_{C-F8} = 16,8$ Hz; CH₂ etilo); 55,48 (s; CH₃ metoxi); 107,91 (s; C-3); 108,20 (dd; $^2J_{C-F6} = 23,7$ Hz y $^4J_{C-F8} = 3,1$ Hz; CH-5); 111,38 - 118,29 - 121,06 - 123,41 (4 s; 4 CH del núcleo 2-metoxifenilo); 121,23 (s; C-8a); 127,21 (d; $^3J_{C-F6} = 6,9$ Hz; C-4a); 134,58 (pseudo t; $^2J_{C-F} = 13,0$ Hz y $^2J_{C-F} = 14,6$ Hz; C-7); 141,04 (s; C-1'); 145,92 (dd; $^1J_{C-F8} = 247,4$ Hz y $^3J_{C-F6} = 6,5$ Hz; C-8); 150,11 (s; CH-2); 152,30 (s; C-2'); 155,18 (dd; $^1J_{C-F6} = 250,5$ Hz y $3J_{C-F8} = 6,5$ Hz; C-6); 166,63 (s; CO₂H); 176,22 (CO).

IR (ATR) en cm^{-1} : 3055 (valencia C-H aromáticos y alifáticos), 3000 a 2750 (valencia O-H ácido tipo dímero y valencia C-H aromáticos y alifáticos), 1718 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1622 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1473 (valencia C=C aromáticos), 1282 (valencia C-F aromática), 1239 (valencia C-O ácido tipo dímero), 927 (H-O deformación fuera del plano)

- 25 Ácido 1-etil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(4-hidroxipiperidino)-4-oxoquinolina-3-carboxílico ; RN = [79666-56-3].

p.f.: 211°C [lit.: 216-8°C; US 4,398,029 (1983)].

RMN ^1H (5 % NaOD /D₂O) en ppm: 1,39 (t ancho; $^3J = 7,0$ Hz; 3H; CH₃ etilo); 1,5 a 1,8 (m; 2H; CH₂ piperidino); 1,90 a 2,1(m; 2H; CH₂ piperidino); 3,05 a 3,15 (m; 2H; CH₂ piperidino); 3,3 a 3,5 (m; 2H; CH₂ piperidino); 3,85 (m; 1 H; CH piperidino); 4,31 (m; 2H; CH₂ etilo); 7,60 (d; $^3J_{H-F} = 12,2$ Hz; 1H; H-5); 8,31 (s; 1H; H-2).

- 30 RMN ^{13}C (5 % NaOD /D₂O) en ppm: 18,07 (d; $^5J_{C-F8} = 5,0$ Hz; CH₃ etilo); 36,68 (s; 2 CH₂ piperidino); 51,66 (s; CH₂-N piperidino); 56,30 (d; $^4J_{C-F8} = 16,8$ Hz; CH₂ etilo); 57,05 (s; CH₂-N piperidino); 69,97 (s; CH piperidino); 109,76 (d; $^2J_{C-F6} = 22,2$ Hz; CH-5); 119,02 (s; C-3); 125,89 (d; $^3J_{C-F6} = 6,9$ Hz; C-4a); 129,32 (d; $^2J_{C-F8} = 7,7$ Hz; C-8a); 135,46 (pseudo t; $^2J_{C-F6} \sim ^2J_{C-F8} = 13,7$ Hz; C-7); 148,72 (dd; $^1J_{C-F8} = 248,5$ Hz; $^3J_{C-F6} = 6,5$ Hz; C-8); 152,40 (s; CH-2); 156,99 (dd; $^1J_{C-F6} = 244,5$ Hz y $3J_{C-F8} = 6,0$ Hz; C-6); 174,66 (s; COOH); 176,83 (s; CO).

- 35 IR (ATR) en cm^{-1} : 3500 a 3150 (valencia O-H enlazado tipo dímero), 3050 (valencia C-H aromáticos y alifáticos), 3000 a 2800 y 2800 a 2200 (valencia O-H ácido tipo dímero y valencia C-H aromáticos y alifáticos), 1716 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1620 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1464 (valencia C=C aromáticos), 1280 (valencia C-F aromática), 926 (H-O deformación fuera del plano).

- 40 Flerofloxacina: Ácido 1-(2-fluoro-1-etil)-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico; RN = [79660-72-3].

p.f.: 271-3°C

RMN ^1H (5 % NaOD /D₂O) en ppm: 2,30 (s; 3H; CH₃ piperazino); 2,4 a 2,75 (m; 4H; 2 CH₂ piperazino); 3,2 a 3,5 (m; 4H; 2 CH₂ piperazino); 4,5 a 5,1 (m; 4H; 2 CH₂ fluoroetilo); 7,68 (d; $^3J_{H-F} = 12,6$ Hz; 1H; H-5); 8,29 (s; 1H; H-2).

- 45 RMN ^{13}C (5 % NaOD /D₂O) en ppm: 42,73 (s; CH₃ piperazino); 48,02 - 52,28 (2 s; 4 CH₂ piperazino); 55,65 (d, $^2J_{C-F} = 19,1$ Hz; N1-CH₂); 80,52 (d; $^1J_{C-F} = 164,9$ Hz; CH₂-F); 105,26 (d; $^2J_{C-F6} = 24,5$ Hz; CH-5); 114,41 (s; C-3); 121,24 (d; $^2J_{C-F8} = 8,5$ Hz; C-8a); 124,57 (d; $^3J_{C-F6} = 7,5$ Hz; C-4a); 130,29 (t; $^2J_{C-F} = 14,0$ Hz; C-7); 144,07 (dd; $^1J_{C-F8} = 246,0$ Hz y $^3J_{C-F6} = 6,0$ Hz; C-8); 148,52 (s; CH-2); 152,13 (dd; $^1J_{C-F6} = 244,5$ Hz y $^3J_{C-F8} = 6,5$ Hz; C-6); 169,67 (s; CO₂H); 172,28 (s; CO).

- 50 IR (ATR) en cm^{-1} : 3050 (valencia C-H aromáticos y alifáticos), 3000 a 2700 (valencia O-H ácido tipo dímero y valencia C-H aromáticos y alifáticos), 1716 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1625 (valencia C=O cetona conjugada

y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1476 (valencia C=C aromáticos), 1281 (valencia C-F aromática), 926 (H-O deformación fuera del plano).

Enofloxacin: Ácido 1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico; RN = [74011-58-8].

p.f.: 220°C [lit.: 220-4°C; Merck index 14th, 3587]

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6) en ppm: 1,42 (t; $^3\text{J} = 7,0$ Hz; 3H; CH_3 etilo); 2,7 a 3,0 (m; 4H; 2 CH_2 piperazino); 3,7 a 3,9 (m; 4H; 2 CH_2 piperazino); 4,52 (q ancho; $^3\text{J} = 7,0$ Hz; 2H; CH_2 etilo); 8,09 (d; $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 14,2$ Hz; 1 H; H-5); 9,01 (s; 1 H; H-2).

- 10 RMN ^{13}C (5 % NaOD / D_2O) en ppm: 16,78 (s; CH_3 etilo); 47,17 (s; 2 CH_2 piperazino); 49,66 - 49,98 - 50,13 (3 s; 2 CH_2 piperazino y CH_2 etilo); 117,33 (d; $^4\text{J}_{\text{C-F6}} = 3,9$ Hz; C-4a); 120,44 (s; C-3); 122,22 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F6}} = 21,4$ Hz; CH-5); 146,84 (s; C-8a); 148,28 (s; CH-2); 149,48 (d; $^1\text{J}_{\text{C-F6}} = 256,6$ Hz; C-6); 152,35 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 9,2$ Hz; C-7); 175,12 (s; CO_2H); 178,22 (s; CO).

- 15 IR (ATR) en cm^{-1} : 3050 (valencia C-H aromáticos y alifáticos), 3000 a 2800 (valencia O-H ácido tipo dímero y valencia C-H aromáticos y alifáticos), 1713 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1623 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1475 (valencia C=C aromáticos), 1287 (valencia C-F aromática), 950 (H-O deformación fuera del plano).

Temafloxacin: Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico; RN = [108319-06-8].

p.f.: 125-130°C, descomposición.

- 20 RMN ^1H (5% NaOD / D_2O) en ppm: 0,99 (d; $^3\text{J} = 6,2$ Hz; 3H; CH_3 piperazino); 2,24 (t; $\text{J} = 11,1$ Hz; 1 H; H de CH_2 piperazino); 2,57 (t ancho; $\text{J} = 10,6$ Hz; 1 H; H de CH_2 piperazino); 2,70 a 3,0 (m; 3H; H de CH_2 piperazino); 3,2 a 3,4 (m; 2H; CH_2 piperazino); 6,39 (d; $^4\text{J}_{\text{H-F}} = 7,0$ Hz; 1 H; H-8); 7,2 a 7,4 (m; 2H aromáticos); 7,55 a 7,7 (m; 1 H aromática); 7,90 (d; $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 13,2$ Hz; 1 H; H-5); 8,37 (s; 1H; H-2).

- 25 RMN ^{13}C (5% NaOD / D_2O) en ppm: 16,00 (s; CH_3 piperazino); 41,90 (s; 2 CH_2 piperazino); 47,26 (s; CH piperazino); 54,25 (s; CH_2 piperazino); 103,56 (s; C-8); 109,65 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 22,5$ Hz; CH-5 o CH-3' aromática); 111,18 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 22,5$ Hz; CH-3' aromática o CH-5); 115,96 (s; C-3); 119,32 (d; $^3\text{J}_{\text{C-F6}} = 7,6$ Hz; C-4a); 121,83 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 13,0$ Hz; C-1' aromática); 128,3 - 128,42 (2 s; CH-5' y CH-6' aromáticos); 136,01 (s; C-8a); 142,61 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F6}} = 10,7$ Hz; C-7); 145,02 (s; CH-2); 150,99 (d; $^1\text{J}_{\text{C-F6}} = 247,5$ Hz; C-6); 155,29 (dd; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 252,5$ Hz y $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 15,5$ Hz; C-2' o C-4' aromática); 161,19 (dd; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 249,5$ Hz y $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 12$ Hz; C-2' o C-4' aromática); 169,83 (s; CO_2H); 173,84 (s; CO).

- 30 IR (ATR) en cm^{-1} : 3600 a 3200 (valencia O-H enlazado tipo dímero y valencia N-H amina secundaria), 3020 (valencia C-H aromáticos y alifáticos), 3000 a 2800 y 2200 (valencia ácido tipo dímero y valencia C-H aromáticos y alifáticos), 1626 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1470 (valencia C=C aromáticos), 1286 (valencia C-F aromática). Difloxacin: Ácido 1-(4-fluorofenil)-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico; RN = [98106-17-3].

p.f.: 260-265°C.

- 35 RMN ^1H (CDCl_3) en ppm: 2,33 (s; 3H; CH_3 piperazino); 2,5 a 2,6 (m; 4H; CH_2 piperazino); 3,05 a 3,2 (m; 4H; CH_2 piperazino); 6,8 (d; $^4\text{J}_{\text{H-F6}} = 7,2$ Hz; 1 H; H-8); 7,25 a 7,50 (m; 4H aromáticos); 8,05 (d; $^3\text{J}_{\text{H-F6}} = 13,2$ Hz; 1H; H-5); 8,64 (s; 1H; H-2); 14,9 (s ancho; CO_2H).

- 40 RMN ^{13}C (CDCl_3), en ppm: 46,10 (s; CH_3 piperazino); 49,56 (d; $^4\text{J}_{\text{C-F6}} = 4,6$ Hz; 2 CH_2 piperazino); 54,65 (s; 2 CH_2 piperazino); 105,62 (d; $^4\text{J}_{\text{C-F6}} = 3,8$ Hz; CH-8); 108,62 (s; C-3); 112,49 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F6}} = 23,7$ Hz; CH-5); 117,98 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F4'}} = 23,6$ Hz; CH-3' y CH-5' aromáticos); 119,57 (s; C-4a); 129,20 (d; $^3\text{J}_{\text{C-F6}} = 9,2$ Hz; CH-2' y CH-6' aromáticos); 136,23 (d; $^4\text{J}_{\text{C-F4'}} = 3,5$ Hz; C-1' aromática); 139,33 (s; C-8a); 146,01 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F6}} = 10,7$ Hz; C-7); 147,76 (s; CH-2); 153,68 (d; $^1\text{J}_{\text{C-F6}} = 250,5$ Hz; C-6); 163,36 (d; $^1\text{J}_{\text{C-F4'}} = 252,0$ Hz; C-4' aromática); 166,92 (s; CO_2H); 177,35 (s; CO)

- 45 IR (ATR) en cm^{-1} : 3050 (valencia C-H aromáticos y alifáticos), 3000 a 2700 (valencia O-H ácido tipo dímero y valencia C-H aromáticos y alifáticos), 1733 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1627 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1490 (valencia C=C aromáticos), 1294 (valencia C-F aromática).

Sarafloxacin: Ácido 1-(4-fluorofenil)-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(1-piperazinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico; RN= [98105-99-8].

p.f.: 260-270°C.

RMN ^1H (5% NaOD /D₂O) en ppm: 2,80 a 3,1 (m; 8H; 4 CH₂ piperazino); 6,46 (d; $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 7,0$ Hz; 1H; H-8); 7,3 a 7,6 (m; 4H aromáticos); 7,84 (d; $^4\text{J}_{\text{H-F}} = 13,8$ Hz; 1H; H-5); 8,41 (s; 1H; H-2).

RMN ^{13}C (5% NaOD /D₂O) en ppm: 42,04 - 48,18 (2 s; 4 CH₂ piperazino); 104,63 (s; CH-8); 109,37 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 23,7$ Hz; CH-5); 115,19 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 23,7$ Hz; 2 CH-3' y 5' aromáticos); 115,35 (s; C-3); 119,67 (d; $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 6,9$ Hz; C-4a); 127,15 (d; $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 9,2$ Hz; CH-2' y 6' aromáticos); 134,36 - 136,27 (2 s; C-1' aromática y C-8a); 142,44 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 11,5$ Hz; C-7); 144,82 (s; CH-2); 150,95 (d; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 246,6$ Hz; C-6); 160,69 (d; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 246,7$ Hz; C-4' aromática); 170,17 (s; COOH); 173,39 (s; CO).

IR (ATR) en cm⁻¹: 3650 a 3200 (valencia O-H enlazado tipo dímero y valencia N-H amina secundaria), 3070 (valencia C-H aromáticos y alifáticos), 3000 a 2800 y 2800 a 2200 (valencia O-H ácido tipo dímero y valencia C-H aromáticos y alifáticos), 1728 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1619 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1470 (valencia C=C aromáticos), 1296 (valencia C-F aromática), 925 (H-O deformación fuera del plano).

Pefloxacina: Ácido 1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico; RN = [70458-92-3].

p.f.: 266-272°C. [lit: 270-2°C. Merck Index Ed 14 th, 7066].

RMN ^1H (5% NaOD /D₂O), en ppm: 1,39 (t; $^3\text{J} = 6,8$ Hz; 3H; CH₃ etilo); 2,33 (s; 3H; CH₃ piperazino); 2,5 a 2,7 (m; 4H; 2 CH₂ piperazino); 3,1 a 3,3 (m; 4H; 2 CH₂ piperazino); 4,19 (pseudo q; 2H; CH₂ etilo); 6,82 (d; $^4\text{J}_{\text{H-F}} = 6,8$ Hz; 1H; H-8); 7,71 (d; $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 13,8$ Hz; 1 H; H-5); 8,36 (s; 1H; H-2).

RMN ^{13}C (5 % NaOD /D₂O) en ppm: 16,29 (s; CH₃ etilo); 47,23 (s; CH₃ piperazino); 51,57 (s; CH₂ etilo); 52,0 (d; $\text{J}_{\text{C-F6}} = 3,8$ Hz; 2 CH₂ piperazino); 56,22 (s; 2 CH₂ piperazino); 107,55 (s; CH-8); 114,28 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F6}} = 22,9$ Hz; CH-5); 119,19 (s; C-3); 124,97 (d; $^3\text{J}_{\text{C-F6}} = 9,5$ Hz; C-4a); 138,88 (s; C-8a); 146,66 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F6}} = 11,4$ Hz; C-7); 149,53 (s; CH-2); 155,30 (d; $^1\text{J}_{\text{C-F6}} = 245,9$ Hz; C-6); 174,91 (s; CO₂H); 177, 66 (d; $\text{J}_{\text{C-F6}} = 2,3$ Hz; CO).

IR (ATR) en cm⁻¹: 3060 (valencia C-H aromáticos y alifáticos), 3000 a 2750 (valencia O-H ácido tipo dímero y valencia C-H aromáticos y alifáticos), 1736 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1625-1615 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1475 (valencia C=C aromáticos), 1256 (valencia C-F aromática), 950 (HO deformación fuera del plano).

Amifloxacin: Ácido 1-metilamino-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico; RN = [86393-37-5].

p.f.: 250-260°C.

RMN ^1H (5 % NaOD /D₂O) en ppm: 2,34 (s; 3H; CH₃ piperazino); 2,55 a 2,85 (m; 4H; 2 CH₂ piperazino); 2,87 (s; 3H; NCH₃), 3,1 a 3,3 (m; 4H; 2 CH₂ piperazino); 7,34 (d; $^4\text{J}_{\text{H-F6}} = 6,8$ Hz; 1H; H-8); 7,70 (d; $^3\text{J}_{\text{H-F6}} = 13,6$ Hz; 1H; H-5); 8,53 (s; 1 H; H-2).

RMN ^{13}C (5 % NaOD /D₂O) en ppm: 35,82 (s; NCH₃); 42,50 (s; CH₃ piperazino); 47,34 - 51,47 (2 s; 4 CH₂ piperazino); 102,51 (s; CH-8); 109,31 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F6}} = 23,7$ Hz; CH-5); 114,79 (s; C-3); 119,6 (d; $^3\text{J}_{\text{C-F6}} = 6,8$ Hz; C-4a); 134,90 (s; C-8a); 142,24 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F6}} = 10,6$ Hz; C-7); 143,97 (s; CH-2); 150,75 (d; $^1\text{J}_{\text{C-F6}} = 246,6$ Hz; C-6); 169,82 (s; CO₂H); 172,6 (d; $\text{J}_{\text{C-F6}} = 2,3$ Hz; CO).

IR (ATR) en cm⁻¹: 3298 (valencia N-H amina secundaria hidrazina), 3050 (valencia C-H aromáticos y alifáticos), 3000 a 2700 (valencia O-H ácido tipo dímero y valencia C-H aromáticos y alifáticos), 1718 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1628 - 1611 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1485 (valencia C=C aromáticos), 1290 (valencia C-F aromática), 965 (H-O deformación fuera del plano).

Enrofloxacin: Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(4-etil-1-piperazinil)- 4-oxoquinolina-3-carboxílico; RN= [93106-60-6].

p.f.: 222-4°C (lit: 219-221°C, Merck Index 14th, 3592).

RMN ^1H (CDCl₃) en ppm: 1,16 (t; $^3\text{J} = 7,4$ Hz; 3H; CH₃ etilo); 1,16 a 1,24 (m; 2H; CH₂ ciclopropilo); 1,30 a 1,45 (m; 2H; CH₂ ciclopropilo); 2,52 (q; $^3\text{J} = 6,8$ Hz; 2H; CH₂ etilo); 2,65 a 2,75 (m; 4H; 2 CH₂ piperazino); 3,35 a 3,42 (m; 4H; 2 CH₂ piperazino); 3,56 (m; 1H; CH ciclopropilo); 7,35 (d; $^4\text{J}_{\text{H-F6}} = 7,4$ Hz; 1H; H-8); 7,99 (d; $^3\text{J}_{\text{H-F6}} = 13,2$ Hz; 1H; H-5); 8,75 (s; 1H; H-2).

RMN ^{13}C (CDCl₃), en ppm: 8,28 (s; 2 CH₂ ciclopropilo); 12,03 (s; CH₃ etilo); 35,41 (s; CH ciclopropilo); 49,79 - 49,80 - 52,34 - 52,51 (4 s; 4 CH₂ piperazino); 104,88 (d; $^3\text{J}_{\text{C-F6}} = 3,8$ Hz; CH-8); 108,01 (s; C-3); 112,26 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F6}} = 23,7$ Hz;

CH-5); 119,63 (d; $^3J_{C-F6} = 8,4$ Hz; C-4a); 139,17 (s; C-8a); 146,04 (d; $^2J_{C-F6} = 10,7$ Hz; C-7); 147,42 (s; CH-2); 153,73 (d; $^1J_{C-F6} = 250,4$ Hz; C-6); 167,13 (s; CO₂H); 177,09 (d; $^4J_{C-F6} = 3,0$ Hz; CO).

IR (ATR) en cm^{-1} : 3500 a 3100 (valencia O-H enlazado tipo dímero), 3080 (valencia C-H aromáticos y alifáticos), 3000 a 2700 (valencia O-H ácido tipo dímero y valencia C-H aromáticos y alifáticos), 1735 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1626 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1464 (valencia C=C aromáticos), 1291 (valencia C-F aromática), 955 (H-O deformación fuera del plano).

Ciprofloxacina: Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(1-piperazinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico; RN= [85721-33-1].

p.f.: 260-5°C [lit: 255-7°C, descomposición; Merck Ind ex 14th, 2314].

- 10 RMN 1H (5 % NaOD / D₂O) en ppm: 0,95 a 1,1 (m; 2H; CH₂ ciclopropilo); 1,2 a 1,4 (m; 2H; CH₂ ciclopropilo); 2,9 a 3,15 (m; 4H; 2 CH₂ piperazino); 3,15 a 3,25 (m; 4H; 2 CH₂ piperazino); 3,4 a 3,6 (m; 1H; CH ciclopropilo), 7,39 (d; $^4J_{H-F} = 7,0$ Hz; 1H; H-8); 7,69 (d; $^3J_{H-F} = 13,6$ Hz; 1 H; H-5); 8,45 (s; 1H; H-2).

- 15 RMN ^{13}C (5 % NaOD / D₂O) en ppm: 5,32 (s; 2 CH₂ ciclopropilo); 32,63 (s; CH ciclopropilo); 42,19 (s; 2 CH₂ piperazino); 48,55 (d; $^4J_{C-F6} = 3,8$ Hz; 2 CH₂ piperazino), 104,19 (s; CH-8); 109,27 (d; $^2J_{C-F6} = 23,6$ Hz; CH-5); 114,27 (s; C-3); 119,84 (d; $^2J_{C-F6} = 7,6$ Hz; C-4a); 136,27 (s; C-8a); 142,36 (d; $^2J_{C-F6} = 10,7$ Hz; C-7); 144,98 (s; CH-2); 151,02 (d; $^1J_{C-F6} = 245,9$ Hz; C-6); 170,36 (s; CO₂H); 173,38 (s; CO).

- 20 IR (ATR) en cm^{-1} : 3600 a 3200 (valencia O-H enlazado tipo dímero y valencia N-H amina secundaria), 3100 a 2500 (valencia ácido O-H tipo dímero y valencia C-H aromáticos y alifáticos), 1615 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1478 (valencia C=C aromáticos), 1291 (valencia C-F aromática), 941 (H-O deformación fuera del plano).

Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico; RN = [99735-41-8].

p.f.: 266°C [Lit.: 274-6°C; EP153163 (1985)]

RMN 1H (5 % NaOD / D₂O) en ppm: 1,1 a 1,3 (m; 4H; 2 CH₂ ciclo-propilo); 2,8 a 3,0 (m; 4H; 2 CH₂ piperazino); 3,38 (m; 1H; CH ciclo-propilo); 3,6 a 3,8 (m; 4H; 2 CH₂ piperazino); 7,69 (d; $^3J = 14,2$ Hz; 1 H; H-5); 8,36 (s; 1 H; H-2).

- 25 RMN ^{13}C (5 % NaOD / D₂O) en ppm: 9,28 (s; 2 CH₂ ciclopropilo); 36,36 (s; CH ciclopropilo), 47,20 (s; 2 CH₂ piperazino); 49,90 (d; $^4J_{C-F6} = 7,7$ Hz; 2 CH₂ piperazino); 116,65 (s; C-3 o C-4a); 119,47 (s; C-4a o C-3); 122,16 (d; $^2J_{C-F6} = 21,4$ Hz; CH-5); 148,27 (s; C-7); 148,49 (s; CH-2); 148,99 (d; $^1J_{C-F6} = 250,5$ Hz; C-6); 151,63 (s; C-8a); 174,51 (s; CO₂H); 178,09 (s; CO).

- 30 IR (ATR) en cm^{-1} : 1723 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1629 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1438 (valencia C=C aromáticos), 1262 (valencia C-F aromática), 952 (HO deformación fuera del plano).

Ácido 1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-1,8-Naftiridina-3-carboxílico; RN = [100490-19-5].

p.f.: 231°C [lit.: 274-6°C; EP153163 (1985)].

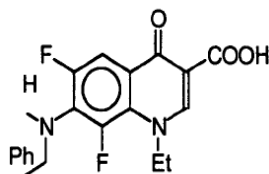
- 35 RMN 1H (5 % NaOD / D₂O) en ppm: 2,5 a 2,8 (m; 4H; 2 CH₂ piperazino), 3,2 a 3,6 (m; 4H; 2 CH₂ piperazino); 7,05 a 7,3 (m; 2H; 2 CH del núcleo fenilo); 7,3 a 7,5 (m; 1H; CH del núcleo fenilo); 7,82 (d; $^3J = 13,6$ Hz; 1 H; H-5); 8,38 (s; 1 H; H-2).

- 40 RMN ^{13}C (DMSO-d₆) en ppm: 45,31 (s; 2 CH₂ piperazino); 48,03 (d; $^4J_{C-F6} = 6,9$ Hz, 2 CH₂ piperazino); 104,75 (dd; $^2J_{C-F} = 26,7$ Hz y 27,5 Hz; CH-3'); 109,14 (s; C-3); 111,61 (d; $^3J_{C-F6} = 3,1$ Hz; C-4a); 112,25 (dd; $^2J_{C-F4'} = 22,9$ Hz y $^4J_{C-F2'} = 3,1$ Hz; CH-5' aromática); 119,32 (d; $^2J_{C-F6} = 22,9$ Hz; CH-5); 124,03 (dd; $^2J_{C-F2'} = 13,0$ Hz y $^4J_{C-F4'} = 3,8$ Hz; C-1' aromática); 130,87 (d; $^3J_{C-F} = 10,7$ Hz; CH-6' aromática); 145,71 (s; C-8a); 146,89 (d; $^1J_{C-F6} = 258,1$ Hz; C-6); 148,03 (s; CH-2); 149,74 (d; $^2J_{C-F6} = 9,2$ Hz; C-7); 157,26 (dd; $^1J_{C-F} = 251,2$ Hz y $^3J_{C-F} = 13,8$ Hz; C-2' o C-4' aromática); 162,58 (dd; $^1J_{C-F} = 248,2$ Hz y $^3J_{C-F} = 11,8$ Hz; C-4' o C-2' aromática); 165,36 (s; CO₂H); 176,89 (s; CO).

- 45 IR (ATR) en cm^{-1} : 3600 a 3200 (valencia O-H enlazado tipo dímero y valencia N-H amina secundaria), 3100 a 2200 (valencia O-H ácido tipo dímero y valencia C-H aromáticos y alifáticos), 1626 (valencia C=O cetona conjugada), 1509 (valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O y vibración de deformación de N-H), 1442 (valencia C=C aromáticos), 1269 (valencia C-F aromática).

En el caso de la condensación de algunas aminas primarias con el compuesto de tipo II, el procedimiento para la preparación puede ser modificado según el protocolo que se ha utilizado y descrito anteriormente.

Ejemplo 2: Procedimiento para la preparación del ácido 1-etil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(bencilamino)-4-oxoquinolina-3-carboxílico.



En un Erlenmeyer de 50 ml, colocar en suspensión 3 g de 1-etilo-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo y 3,1 g de carbonato de potasio en 18 ml de agua permutada. Calentar el medio de reacción a 90-95°C en conjunto durante 24 horas hasta disolución total, luego agregar 3,2 g de bencilamina y mantener el calentamiento durante 8 horas suplementarias controlando la evolución de la reacción por CCM. Cuando se termina la reacción, se enfría el medio de reacción hasta temperatura ambiente, se ajusta el pH a aproximadamente 7,5 por adición de ácido clorhídrico al 15%. Filtrar el precipitado formado a través de un sinterizado y lavar sucesivamente con 6 ml de agua permutada y luego con 6 ml de acetona. El producto obtenido se purifica por conversión ácido-base y luego se seca en estufa a 50°C. Se obtienen 2,2 g de cristales blancos. (Rdt ~ 56%).

Ácido 1-etil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(bencilamino)-4-oxoquinolina-3-carboxílico ; $C_{19}H_{16}F_2N_2O_3$ = 358,34.

p.f.: 200°C.

RMN 1H ($CDCl_3$) en ppm: 1,50 (t; 3J = 6,8 Hz; 3H; CH_3 etilo); 4,35 a 4,6 (m; 2H; CH_2 etilo); 4,73 (s; 2H; CH_2 bencilico); 7,36 (s; 5 H del núcleo fenilo); 7,94 (dd; $^3J_{H-F}$ = 12,0 Hz y $^5J_{H-F}$ = 2,0 Hz; 1 H; H-5); 8,55 (s; 1 H; H-2); 14,9 (s ancho; CO_2H).

RMN ^{13}C (5 % NaOD / D_2O) en ppm: 17,90 (s; CH_3 etilo); 51,17 (s; CH_2 bencilico); 55,55 (s ancho; CH_2 etilo); 109,41 (d; $^2J_{C-F6}$ ~ 20,5 Hz; C-5); 117,92 (s; C-3); 121,36 (d; $^2J_{C-F8}$ ~ 6,9 Hz; C-8a); 128,42 (d; $^3J_{C-F6}$ ~ 5,0 Hz; C-4a); 129,51 - 129,84 - 130,81 (3 s; 5 CH del núcleo fenilo); 132,47 (pseudo t; $^2J_{C-F}$ = 13,8 y 14,5 Hz; C-7); 141,93 (dd; $^1J_{C-F8}$ ~ 240 Hz y $^3J_{C-F6}$ ~ 6,5 Hz; C-8); 142,30 (s; C-1'núcleo fenilo); 151,98 (dd; $^1J_{C-F6}$ ~ 241,0 Hz y $^3J_{C-F8}$ ~ 8,0 Hz; C-6); 152,15 (s; CH-2); 174,27 (s; CO_2H); 176,63 (s; CO).

IR (ATR) en cm^{-1} : 3600 a 3200 (valencia O-H enlazado tipo dímero y valencia N-H amina secundaria), 3160 a 2850 (valencia ácido tipo dímero y valencia C-H aromáticos y alifáticos), 1708 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1633 y 1613 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica de ión carboxilato O-C-O), 1484 (valencia C=C aromáticos).

A título de ejemplos, los siguientes compuestos se preparan según el modo de operación del ejemplo 2:

Clorhidrato del ácido 1-etil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(fenetilamino)-4-oxoquinolina-3-carboxílico; $C_{20}H_{18}F_2N_2O_3$; HCl = 408,83

p.f.: 160,5°C

RMN 1H ($CDCl_3$) en ppm: 1,54 (dt; J = 7,0 y 1,2 Hz; 3H; CH_3 etilo); 2,96 (t; 3J = 7 Hz; 2H; CH_2 fenetilo); 3,83 (tt; J = 7,0 y 2,0 Hz; 2H; CH_2 fenetilo); 4,43 (dq; J = 7,0 y 3,1 Hz; 2H; CH_2 etilo); 7,15 a 7,35 (m; 5H aromáticos); 7,92 (dd; $^3J_{H-F}$ = 12,2 Hz y $^5J_{H-F}$ = 1,9 Hz; 1H; H-5); 8,56 (s; 1H; H-2).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) en ppm: 15,84 (d; $^5J_{C-F8}$ = 5,4 Hz; CH_3 etilo); 36,79 - 46,12 (2 s; 2 CH_2 fenetilo); 53,44 (d; $^4J_{C-F8}$ = 16,0 Hz; CH_2 etilo); 106,37 (s; C-3); 106,50 (d; $^2J_{C-F6}$ = 22,1 Hz; CH-5); 114,33 (d; J_{C-F} = 7,6 Hz; C-8a); 126,21 (s; CH-4'núcleo fenilo); 126,87 (d; J_{C-F} = 5,4 Hz; C-4a); 128,36 - 128,70 (2 s; 4 CH_3 y 5'núcleo fenilo); 132,27 (pseudo t; $^2J_{C-F}$ = 13,7 y 14,6 Hz; C-7); 138,90 (s; C-1'núcleo fenilo); 139,04 (dd; $^1J_{C-F8}$ = 240,5 Hz y $^3J_{C-F6}$ = 7,6 Hz; C-8); 150,27 (s; CH-2); 149,83 (dd; $^1J_{C-F6}$ = 244,4 Hz y $^3J_{C-F8}$ = 7,7 Hz; C-6); 165,82 (s; $COOH$); 175,26 (s; CO).

IR (cm^{-1}): 3341 (valencia O-H enlazado tipo dímero), 3200 a 2800 (valencia ácido O-H tipo dímero y valencia C-H aromáticos y alifáticos), 1717 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1632 - 1614 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1463 (valencia C=C aromáticos), 1274 (valencia C-F aromática).

Ejemplo 3:

Los siguientes compuestos fueron preparados según el modo de operación del ejemplo 1. Ácido 6,8-difluoro-1,4-dihidro-1-(2-hidroxietil)-7-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico;

p.f.: > 300°C.

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6) en ppm: 2,78 (s; 3H; CH_3 piperazino); 3,0 a 3,5 (m; 4H; 2 CH_2 piperazino); 3,5 a 3,7 (m; 4H; 2 CH_2 piperazino); 3,79 (m; 2H; CH_2 -N hidroxietilo); 4,64 (m; 2H; CH_2 hidroxietilo); 5,13 (s ancho; 1H; OH); 7,89 (d; $^3\text{J}_{\text{H-F}_6} = 11,8 \text{ Hz}$; 1 H; H-5); 8,76 (s; 1 H; H-2); 11,6 (s ancho; 1 H; COOH).

- 10 RMN ^{13}C (DMSO- d_6) en ppm: 42,41 (s; CH_3 piperazino); 47,40 - 52,92 (2 s; CH_2 piperazino y CH_2 hidroxietilo); 59,24 (s; CH_2 hidroxietilo); 60,66 (d; $^4\text{J}_{\text{C-F}} = 13,8 \text{ Hz}$; CH_2 piperazino); 106,35 (s; C-3); 107,07 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 23,7 \text{ Hz}$; CH-5); 121,48 (pseudo d; C-8a); 127,28 (pseudo d; C-4a); 132,49 (s; C-7); 146,55 (d; $^1\text{J}_{\text{C-F}_8} \sim 244,0 \text{ Hz}$; C-8); 152,68 (s; CH-2); 154,44 (d; $^1\text{J}_{\text{C-F}_6} \sim 254,3 \text{ Hz}$; C-6); 165,63 (s; COOH); 175,71 (s; CO).

- 15 IR (ATR) en cm^{-1} : 3600 a 3000 (valencia O-H enlazado tipo dímero), 3064 (valencia C-H aromáticos y alifáticos), 3000 a 2800 (valencia C-H aromáticos y alifáticos), 2700 a 2400 (valencia ácido O-H enlazado tipo dímero), 1732 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1625 - 1604 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1476 (valencia C=C aromáticos), 1286 (valencia C-F aromática), 807 (valencia C-H aromática aislada).

Ácido 1-etil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(4-metil-1-piperidinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico;

p.f.: 234°C

- 20 RMN ^1H (CDCl_3) en ppm: 1,02 (d; $^3\text{J} = 5,8 \text{ Hz}$; 3H; CH_3 piperidinilo); 1,25 a 1,55 (m; 2H; CH_2 piperidinilo); 1,57 (td; $^3\text{J} = 7,0 \text{ Hz}$ y $^6\text{J}_{\text{H-F}_8} = 0,8 \text{ Hz}$; 3H; CH_3 etilo); 1,65 a 1,85 (pseudo d; $\text{J} \sim 12,0 \text{ Hz}$; 2H; CH_2 piperidinilo); 3,23 (pseudo t; $\text{J} \sim 11,5 \text{ Hz}$; 2H; CH_2 piperidinilo); 3,35 a 3,55 (pseudo d; $\text{J} \sim 12,2 \text{ Hz}$; 2H; CH_2 piperidinilo); 4,48 (dq; $^3\text{J} = 7,0 \text{ Hz}$ y $^5\text{J}_{\text{H-F}_8} = 3,2 \text{ Hz}$; 2H; CH_2 etilo); 7,91 (dd; $^3\text{J}_{\text{H-F}_6} \sim 12,2 \text{ Hz}$ y $^5\text{J}_{\text{H-F}_8} \sim 2 \text{ Hz}$; 1H; H-5); 8,60 (s; 1H; H-2).

- 25 RMN ^{13}C (CDCl_3) en ppm: 16,42 (d; $^5\text{J}_{\text{C-F}_8} = 5,4 \text{ Hz}$; CH_3 etilo); 22,08 (s; CH_3 piperidinilo); 30,62 (s; CH piperidinilo); 34,86 (s; 2 CH_2 piperidinilo); 51,72 (pseudo t; $\text{J} \sim 4,0 \text{ Hz}$; 2 CH_2 piperidinilo); 54,73 (d; $^4\text{J}_{\text{C-F}_8} = 16,8 \text{ Hz}$; CH_2 etilo); 107,82 (s; C-3); 108,06 (dd; $^2\text{J}_{\text{C-F}_6} = 23,7 \text{ Hz}$ y $^4\text{J}_{\text{C-F}_8} \sim 3,5 \text{ Hz}$; CH-5); 120,50 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F}_8} = 9,2 \text{ Hz}$; C-8a); 127,27 (d; $^3\text{J}_{\text{C-F}_6} = 6,9 \text{ Hz}$; C-4a); 135,46 (pseudo t; $^2\text{J}_{\text{C-F}} \sim 13,8 \text{ Hz}$; C-7); 145,75 (dd; $^1\text{J}_{\text{C-F}_8} \sim 246,6 \text{ Hz}$ y $^3\text{J}_{\text{C-F}_6} \sim 1,5 \text{ Hz}$; C-8); 149,95 (s; CH-2); 155,33 (dd; $^1\text{J}_{\text{C-F}_6} \sim 249,7 \text{ Hz}$ y $^3\text{J}_{\text{C-F}_8} \sim 1,3 \text{ Hz}$; C-6); 166,84 (s; COOH); 176,28 (s; CO).

- 30 IR (ATR) en cm^{-1} : 3053 (valencia C-H aromáticos y alifáticos), 3000 a 2600 (valencia ácido O-H enlazado tipo dímero y valencia C-H aromáticos y alifáticos), 1717 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1620 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1470 (valencia C=C aromáticos), 1279 (valencia C-F aromática), 926 (H-O deformación fuera del plano), 808 (valencia C-H aromática aislada).

Ácido 1-etil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil)-4-oxo-quinolina-3-carboxílico ; RN=

[138276-64-9]

p.f.: 226°C

- 35 RMN ^1H (CDCl_3) en ppm: 1,58 (dt; $^3\text{J} = 7,4 \text{ Hz}$ y $^6\text{J}_{\text{H-F}_8} = 1,6 \text{ Hz}$; 3H; CH_3 etilo); 3,07 (t; $^3\text{J} = 5,8 \text{ Hz}$; 2H; CH_2 tetrahydroisoquinolinilo); 3,68 (t; $^3\text{J} = 5,8 \text{ Hz}$; 2H; CH_2 -N tetrahydroisoquinolinilo); 4,46 (dq; $^3\text{J} = 7,4 \text{ Hz}$ y $^5\text{J}_{\text{H-F}_8} = 3,0 \text{ Hz}$; 2H; CH_2 etilo); 4,62 (s; 2H; CH_2 -N tetrahydroisoquinolinilo); 7,05 a 7,15 (m; 1 H; H aromática tetrahydroisoquinolinilo); 7,15 a 7,30 (m; 3H; 3 H aromáticos tetrahydroisoquinolinilo); 7,97 (dd; $^3\text{J}_{\text{H-F}_8} \sim 12,0 \text{ Hz}$ y $^5\text{J}_{\text{H-F}_6} \sim 2,0 \text{ Hz}$; 1 H; H-5); 8,61 (s; 1 H; H-2).

- 40 RMN ^{13}C (CDCl_3) en ppm: 16,47 (d; $^5\text{J}_{\text{C-F}_8} = 5,3 \text{ Hz}$; CH_3 etilo); 29,62 (s; CH_2 tetrahydroisoquinolinilo); 49,35 (pseudo t; $^4\text{J} \sim 3,8 \text{ Hz}$; CH_2 -N tetrahydroisoquinolinilo); 52,67 (s; CH_2 -N tetrahydroisoquinolinilo); 54,74 (d; $^4\text{J}_{\text{C-F}_8} = 16,8 \text{ Hz}$; CH_2 etilo); 108,11 (s; C-3); 108,44 (dd; $^4\text{J}_{\text{C-F}_8} \sim 3,0 \text{ Hz}$ y $^2\text{J}_{\text{C-F}_6} \sim 23,7 \text{ Hz}$; CH-5); 121,02 (d; $^2\text{J}_{\text{C-F}_8} \sim 8,0 \text{ Hz}$; C-8a); 126,10 - 126,24 - 126,71 (3 s; CH aromáticos tetrahydroisoquinolinilo); 127,31 (d; $^3\text{J}_{\text{C-F}_6} = 7,0 \text{ Hz}$; C-4a); 129,32 (s; CH aromática tetra-hidroisoquinolinilo); 133,83 - 134,09 (2 s, 2 C cuaternarios tetrahydroisoquinolinilo); 134,58 (pseudo t; $^2\text{J}_{\text{C-F}} \sim 14,5 \text{ Hz}$; C-7); 145,77 (dd; $^1\text{J}_{\text{C-F}_8} = 247,4 \text{ Hz}$ y $^3\text{J}_{\text{C-F}_6} \sim 6,1 \text{ Hz}$; C-8); 150,11 (s; CH-2); 155,16 (dd; $^1\text{J}_{\text{C-F}_6} = 249,7 \text{ Hz}$ y $^3\text{J}_{\text{C-F}_8} \sim 6,5 \text{ Hz}$; C-6); 166,77 (s; COOH); 176,36 (s; CO).

- 45 IR (ATR) en cm^{-1} : 3100 a 2700 (valencia C-H aromáticos y alifáticos), 2700 a 2400 (valencia ácido O-H enlazado tipo dímero), 1721 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1623 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1468 (valencia C=C aromáticos), 1276 (valencia C-F aromática), 949 (H-O deformación fuera del plano); 803 (valencia C-H aromática aislada).

Ácido 1-etil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(tiomorfolinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico ; RN = [93509-84-3].

p.f.: 287°C [lit.: > 300°C; US 4,473,568 (1984)]

RMN ¹H (CDCl₃) en ppm: 1,57 (dt; ³J = 7,2 Hz y ⁶J_{H-F8} ~ 1,0 Hz; 3H; CH₃ etilo); 2,7 a 2,9 (m; 4H; CH₂ tiomorfolino); 3,55 a 3,7 (m; 4H; CH₂ tiomorfolino); 4,4 a 4,6 (dq; ³J = 7,2 Hz y ⁵J_{H-F8} = 3,4 Hz; 2H; CH₂ etilo); 7,98 (dd; ³J_{H-F6} = 10,8 Hz y ⁵J_{H-F8} = 2,0 Hz; 1H; H-5); 8,62 (s; 1H; H-2); 14,63 (s; 1 H; COOH).

RMN ¹³C (CDCl₃) en ppm: 16,51 (d; ⁵J_{C-F8} ~ 5,4 Hz; CH₃ etilo); 28,26 (s; 2 CH₂-S tiomorfolino); 53,52 (pseudo t; J ~ 3,8 Hz; CH₂-N tiomorfolino); 54,74 (d; ⁴J_{C-F8} = 16,8 Hz; CH₂ etilo); 108,36 (s; C-3); 108,68 (d; ²J_{C-F6} = 22,9 Hz; CH-5); 146,47 (d; ¹J_{C-F8} = 247,6 Hz; C-8); 150,21 (s; CH-2); 155,48 (d; ¹J_{C-F6} = 244,4 Hz; C-6); 166,71 (s; COOH); 176,45 (s; CO).

10 IR (ATR) en cm⁻¹: 3046 (valencia C-H aromáticos y alifáticos), 3100 a 2700 y 2700 a 2400 (valencia ácido O-H enlazado tipo dímero y valencia C-H aromáticos y alifáticos), 1710 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1619 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato OC-O), 1466 (valencia C=C aromáticos), 1289 (valencia CF aromática), 957 (H-O deformación fuera del plano); 804 (valencia C-H aromática aislada).

Ácido 8-chloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxoquinolina -3-carboxílico ; RN= [99696-26-1]

p.f.: 279°C

RMN ¹H (4% NaOD/D₂O) en ppm: 0,65 a 0,90 (m; 2H; ciclopropilo), 1,0 a 1,3 (m; 2H; ciclopropilo), 2,28 (s; 3H; CH₃ piperazino); 2,4 a 2,7 (m; 4H; 2 CH₂ piperazino); 3,1 a 3,4 (m; 4H; 2 CH₂ piperazino); 4,1 (m; 1H; CH ciclopropilo), 7,69 (d; ³J_{H-F6} = 12,6 Hz; 1 H; H-5); 8,57 (s; 1H; H-2).

20 RMN ¹³C (4% NaOD/D₂O) en ppm: 13,24 (s; 2 CH₂ ciclopropilo), 42,73 (s; CH ciclopropilo), 47,61 (s; CH₃ piperazino); 52,82 (s; 2 CH₂ piperazino); 57,17 (s; 2 CH₂ piperazino); 113,60 (d; ²J_{C-F6} = 23,7 Hz; CH-5); 119,00 (s; C-3); 121,22 (d; ⁴J_{C-F6} = 5,4 Hz; C-8a); 127,35 (d; ³J_{C-F6} = 6,9 Hz; C-4a); 139,85 (s; C-8); 144,98 (d; ²J_{C-F6} = 14,5 Hz; C-7); 154,14 (s; CH-2); 157,58 (d; ¹J_{C-F6} = 248,2 Hz; C-6); 173,88 (s; COOH); 177,53 (s; CO).

25 IR (ATR) en cm⁻¹: 3600 a 3100 (valencia O-H enlazado tipo dímero), 2700 a 2300 (valencia O-H enlazado tipo dímero y valencia CH aromáticos y alifáticos) 1716 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1613 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1458 - 1448 (valencia C=C aromáticos), 1280 (valencia C-F aromática), 950 (HO deformación fuera del plano), 806 (valencia C-H aromática aislada).

Ácido 8-chloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(4-etil-1-piperazinil)-4-oxo-quinolina-3-carboxílico ; RN= [116020-28-1].

p.f.: 200°C

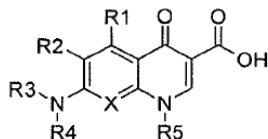
RMN ¹H (CDCl₃) en ppm: 0,9 a 1,05 (m; 2H; ciclopropilo); 1,16 (t; ³J = 7 Hz; 3H; CH₃ etilo); 1,2 a 1,4 (pseudo q; 2H; ciclopropilo); 2,54 (q; ³J = 7 Hz; 2H; CH₂ etilo); 2,55 a 2,75 (m; 4H; 2 CH₂ piperazino); 3,35 a 3,55 (m; 4H; 2 CH₂ piperazino); 4,36 (m; 1H; CH ciclopropilo); 7,98 (d; ³J_{H-F6} = 12,0 Hz; 1 H; H-5); 8,89 (s; 1 H; H-2); 13,5 (s ancho; 1 H; COOH).

35 RMN ¹³C (CDCl₃) en ppm: 11,44 (s; 2 CH₂ ciclopropilo); 11,97 (s; CH₃ etilo); 41,32 (s; CH ciclopropilo); 51,25 (d; ⁴J_{C-F6} = 4,6 Hz; 2 CH₂ piperazino); 52,59 (s; CH₂ etilo); 53,26 (s; 2 CH₂ piperazino); 108,60 (s; C-3); 111,66 (d; ²J_{C-F6} = 23,7 Hz; CH-5); 119,39 (d; ⁴J_{C-F6} = 5,5 Hz; C-8a); 123,33 (d; ³J_{C-F6} = 8,4 Hz; C-4a); 138,12 (s; C-8); 144,68 (d; ²J_{C-F6} = 13,8 Hz; C-7); 151,95 (s; CH-2); 156,27 (d; ¹J_{C-F6} = 252,0 Hz; C-6); 166,14 (s; COOH); 176,81 (d; ⁴J_{C-F6} = 3,0 Hz; CO).

40 IR (ATR) en cm⁻¹: 3088 (valencia C-H aromáticos y alifáticos), 3000 a 2770 (valencia O-H ácido tipo dímero y valencia C-H aromáticos y alifáticos), 1723 (valencia C=O ácido tipo dímero), 1614 - 1601 (valencia C=O cetona conjugada y valencia asimétrica ión carboxilato O-C-O), 1429 (valencia C=C aromáticos); 1257 (valencia C-F aromática), 806 (valencia C-H aromática aislada).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



(I)

o de un hidrato o de una sal de adición ácida o básica de éste,

5 en la cual:

R₁ representa un grupo escogido entre hidrógeno, alquilo, o NRR';

R₂ representa un átomo de flúor;

R₃, R₄ son idénticos o diferentes

10 - representan independientemente un grupo hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxilo o aralquilo, pudiendo dichos grupos alquilo, cicloalquilo y aralquilo, estar sustituidos opcionalmente por uno o varios grupos hidroxilos o NRR';

o

- junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o varios grupos escogidos entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, -C(=O)alquilo, NRR', =NOR, aralquilo, arilo o heteroarilo,

15 siendo posible para dichos grupos alquilo, arilo y heteroarilo estar opcionalmente sustituidos por uno o varios grupos escogidos entre alquilo, halógeno, perfluoroalquilo, alcoxi o NRR';

R₅ representa un grupo escogido entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo NR(CHO) o NRR', pudiendo dichos grupos alquilo y arilo estar opcionalmente sustituidos por uno o varios grupos escogidos entre halógeno o hidroxilo;

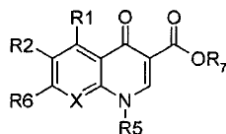
X representa un grupo CR₈ o un átomo de nitrógeno;

20 R₈ representa un grupo escogido entre hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi, o forma con R₅ un grupo heterocíclico, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alquilo;

R, R', son idénticos o diferentes, y representan independientemente un grupo hidrógeno o alquilo;

comprendiendo dicho procedimiento:

i) la reacción de un compuesto de fórmula (II)



(II)

25

en el cual

R₁, R₂, R₅ y X son como se definieron anteriormente,

R₆ representa un átomo de halógeno;

R₇ representa un grupo alquilo;

con una amina de fórmula R_3R_4NH en agua, en presencia de una base mineral; y opcionalmente ii) la recuperación del compuesto de fórmula (I) obtenido.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la amina R_3R_4NH está presente en una cantidad de 1 a 5 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula (II).

5 3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la base mineral es un carbonato o bicarbonato de un metal alcalino.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el cual la base mineral se escoge entre K_2CO_3 , $KHCO_3$, Na_2CO_3 o $NaHCO_3$.

10 5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual R_6 representa un átomo de flúor o cloro.

6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual R_3 y R_4 forman un grupo heterocíclico.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el cual R_3 y R_4 forman un grupo piperazinilo.

15 8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el cual el compuesto de fórmula (I) es la lomefloxacin.

9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el cual el compuesto de fórmula (I) obtenido se hace reaccionar con una solución de ácido clorhídrico.