



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2008 00125

(22) Data de depozit: 19.02.2008

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: 28.10.2011 BOPI nr. 10/2011

(41) Data publicării cererii:
28.08.2009 BOPI nr. 8/2009

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

(72) Inventatori:
• ONISCU CORNELIU, STR. SF. LAZĂR
NR. 1, BL. GHICA VODĂ, SC. 1B, ET. 2,
AP. 7, IAȘI, IS, RO;

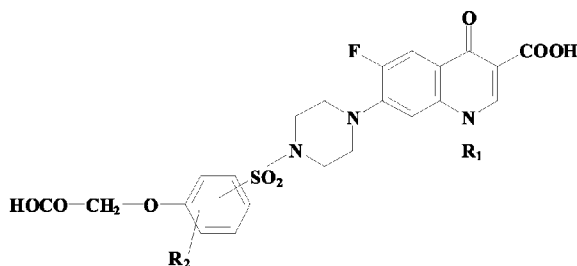
• PINTILIE LUCIA, STR.VORONEȚ NR.14,
BL.D8, SC.3, ET.1, AP.36, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;
• MOCANU ANCA-MIHAELA,
STR.GRĂDINARI NR.23, BL.C3, ET.2,
AP.17, IAȘI, IS, RO;
• CERNĂTESCU CORINA, STR.CIURCHI
NR.113, BL.F2, SC.D, ET.2, AP.2, IAȘI, IS,
RO;
• MIRON TEODOR CĂPROIU, ALEEA
BĂIUȚ NR.13, BL.A34, SC.A, AP.12,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 5395936

(54) DERIVAȚI FLUOROCHINOLON-PIPERAZINIL- SULFONIL-FENOXIACETICI ȘI PROCEDEU DE PREPARARE A ACESTORA

(57) Rezumat:

Invenția se referă la noi derivați fluorochinolon- piperazinil-sulfonil-fenoxiacetici și la un procedeu de preparare a acestora. Derivații conform invenției au formula generală I:



În care R₁ reprezintă un radical alchil sau cicloalchil; R₂ reprezintă un atom de hidrogen, un atom de clor, o

grupare metil, o grupare metoxi, și sunt solide cristaline insolubile în apă, solubile în solvenți organici. Procedeu conform invenției constă în condensarea sulfoclorurilor esterilor fenoxiacetici, substituiți sau nesubstituiți în nucleu, cu esteri ai acizilor 7-piperazinil-6-fluoro-1-alkil/cicloalchil- chinolon-3-carboxilici, în mediu de solvent organic, la temperatura de 50...70°C, timp de 0,5...1 h, urmată de hidroliza esterilor obținuți în soluție de NaOH sau KOH, la o temperatură de 80...100°C, timp de 0,5...1 h, și, în continuare, purificarea finală, din amestec de dimetilformamidă- alcool-apă.

Revendicări: 2

Examinator: dr. ing. BĂLBĂIE ELISABETA



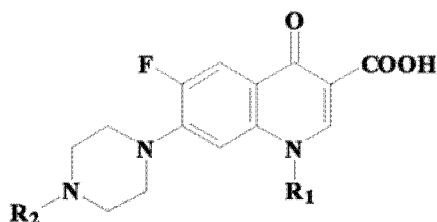
Orice persoană are dreptul să formuleze în scris și motivat, la OSIM, o cerere de revocare a brevetului de invenție, în termen de 6 luni de la publicarea mențiunii hotărârii de acordare a acesteia

RO 123352 B1

1 Inventția se referă la derivați fluorochinolon-piperazinil-sulfonil-fenoxiacetici și la un
procedeu de preparare al lor, utilizați ca agenți antimicrobieni cu proprietăți terapeutice
3 superioare și spectru larg de acțiune.

5 Se cunosc derivați de R-fenil-sulfonil-7-piperazinil-6-floro-1-alkil/cicloalchil chinolon-3-
carboxilici precum și derivații 4-acilamino-benzensulfonamido-7-piperazinil-6-fluoro-1-
7 alchil/cicloalchil-chinolon-3-carboxilici, obținuți prin condensarea 7-piperazinil-fluorochinolonelor
cu R-fenilsulfoclorura în mediu de acetonă anhidră.

9 Astfel din brevetul **US 5395936** și *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40(2005)
361-369, se cunosc derivați:

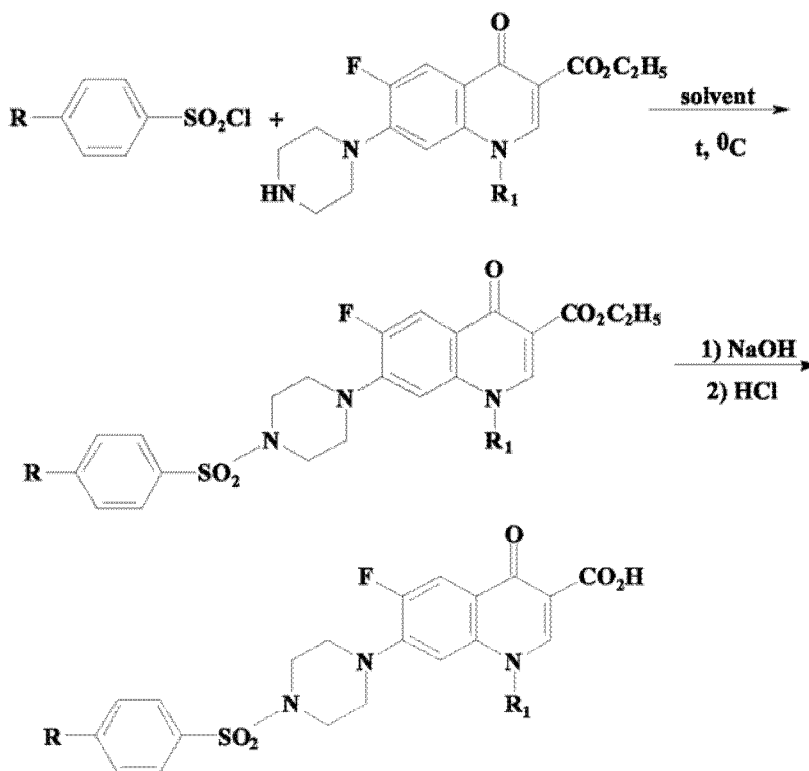


17 în care:

R₁ - reprezintă un rest alchil sau cicloalchil;

19 R₂ - reprezintă un rest de benzensulfonamidă, 4-aminobenzensulfonamidă, 4-nitro-
benzensulfonamidă, 4-dimetilamino-benzensulfonamidă.

21 Din brevetul **US 5395936**, sulfonil fluorochinolonele cu denumirea chimică 7-[4-(4-R-
fenil(benzen)sulfonil)-1-piperazinil fluorochinolonele sau 7-(4-[4-R-fenil/benzen]-sulfonil)-1-
23 piperazinil)-fluorochinolone se obțin conform reacțiilor:



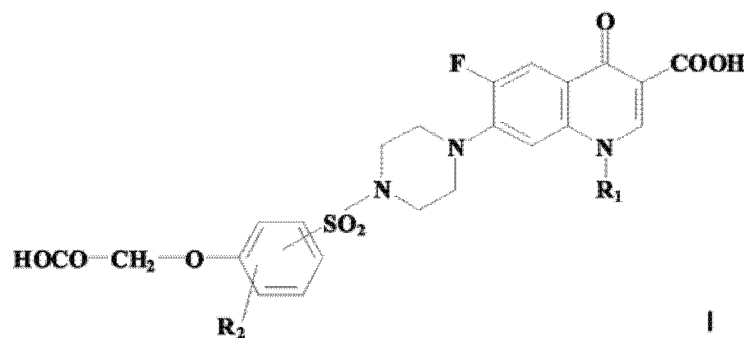
RO 123352 B1

unde:

R = H, Ac-NH, CH₃-NH, (CH₃)₂N-, -NO₂.

Dacă în literatură sulfonil fluorochinolonele au fost sintetizate și apoi studiate farmacologic, farmacocinetic și farmacodinamic în ideea de a îmbina activitatea antibacteriană a sulfamidelor cu acțiune asupra germenilor gram-pozitivi cu cea a fluorochinolonelelor cu efect sinergic și a obținerii de noi produse biologic active, denumite sulfonil-fluorochinolone de pe alte criterii. S-a plecat de la faptul, demonstrat prin studii farmacologice, că unii derivații sulfonamidați ai acizilor clor fenoxiacetici acționează favorabil asupra sistemului imunitar prin acțiuni pozitive asupra peroxidazelor și a limfocitelor T[5].

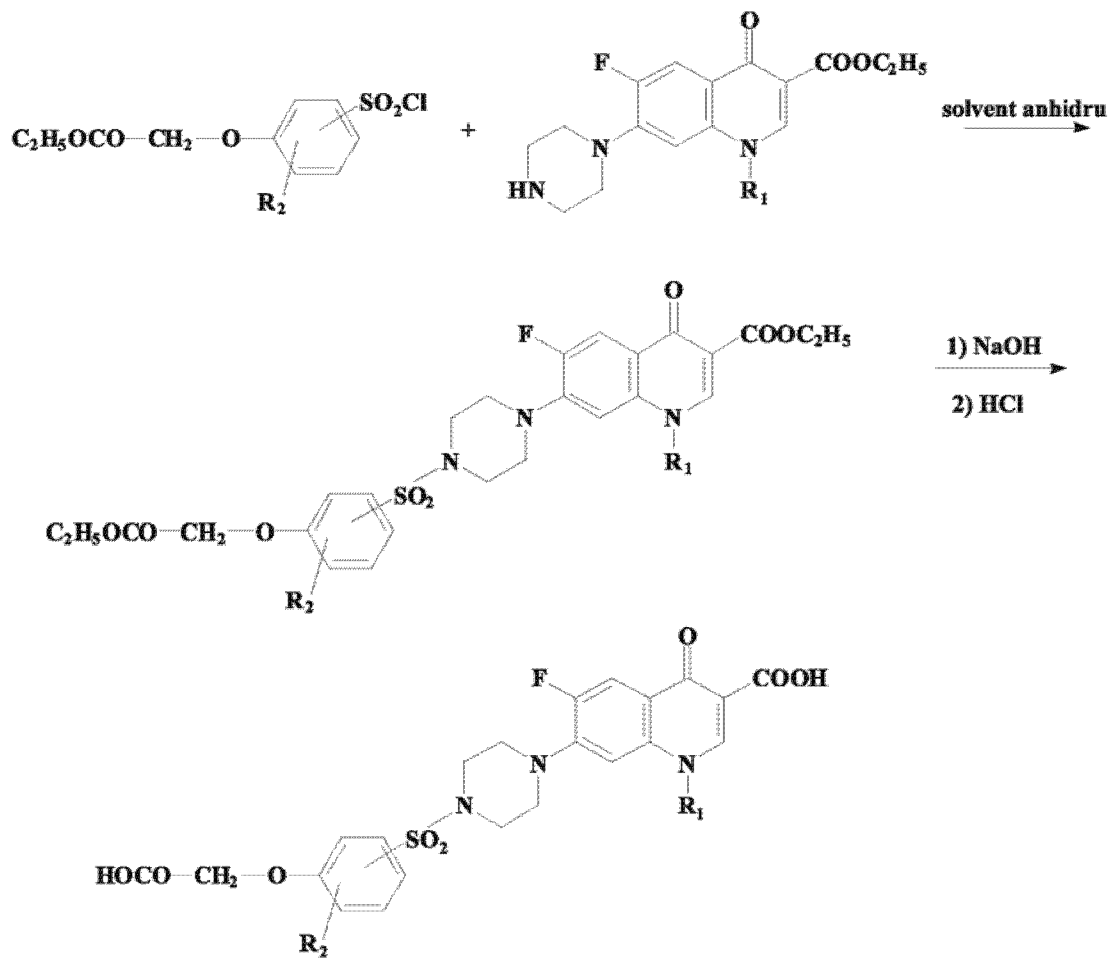
Problema tehnică pe care o rezolvă prezenta invenție constă în obținerea prin sinteză a unor noi derivați chinolonici cu spectru larg de acțiune pe germenii gram-pozitivi. Soluția propusă în prezenta invenție constă în reunirea în aceeași moleculă acizii clorfenoxiacetici sulfonamidați și fluorochinolonele prin legare la azotul 4 al piperazinei din fluorochinolone obținând astfel noi sulfonil-fluorochinolone cu următoarea formula generală I:



în care R₁ reprezintă un rest alchil C₁-C₄ sau cicloalchil C₃-C₅ iar R₂ este un atom de hidrogen, un atom de clor în pozițiile orto și para, o grupă metil în poziția orto și para sau o grupa metoxil în poziția orto și para.

De asemenea invenția se referă la un procedeu de preparare a derivaților fluorochinolone-piperazinil-sulfonil-fenoxiacetici cu formula I prin condensarea sulfoclorurilor esterilor fenoxiacetici substituiți și nesubstituiți în nucleu cu esterii etilici ai acizilor 7-piperazinil-6-fluoro-1-alkil/cicloalchil chinolon-3-carboxilici utilizând solvenți anhidri precum: acetona, metil etil cetona, dimetilformamida, acetat de etil, benzen la temperaturi cuprinse între 50 și 70°C, timp de 0,5-1 oră folosind un raport molar sulfoclorură/chinolonă de 1,05/1 - 1,1/1, după care esterii fenoxi-sulfonil-piperazinil chinolonici rezultați se supun reacției de hidroliză în mediu bazic cu soluție 10% NaOH sau KOH la temperatura de 80-100°C, timp de 0,5-1 oră urmată de decolorare cu carbune activ, acidulare cu acid clorhidric, precipitare, filtrare, uscare, iar în final recristalizarea produsului uscat din amestec de solvenți: dimetilformamidă:etanol: apă în proporții volumetrice 5:5:1,5 așa cum este redat în Schema 1 de mai jos.

RO 123352 B1



Schema 1

Se dau în continuare exemple de realizare a inventiei:

Exemplul 1. Sinteza acidului ciprofloxacin-sulfonil-2-cloro-fenoxiacetic

Într-un balon de 250 cm³ prevazut cu agitator mecanic, refrigerent, termometru, se introduc 4,78 mmoli (1,718 g) 7-piperazinil-6-fluoro-1-ciclopropil-chinolon-3-carboxilat de etil, peste care se adaugă 70-75 ml acetonă anhidră sau dimetilformamidă anhidră. Se pornește agitarea și se adaugă în porțiuni 5,258 mmoli (1,646 g) ester etilic al acidului 2-cloro-fenoxiacetic-sulfoclorurat bine uscat și 5,258 mmoli (0,74 ml) trietil amina. Masa de reacție se încălzește la reflux și se menține timp de 65-70 min, după care se oprește încălzirea și se răcește conținutul vasului la temperatura de 15-20°C și se menține la această temperatură timp de 1-1,5 h pentru cristalizare, iar masa cristalină separată se filtrează și se usucă. Solventul utilizat, acetona sau dimetilformamida, se separă prin distilare, se anhidrizează și se refolosește. Produsul uscat se suspendă în 100 ml soluție 10% NaOH sau KOH, după care masa de reacție se încălzește la reflux și se menține 60 min, iar în final se adaugă carbune activ și se filtrează la cald. Soluția rezultată se răcește la 20-25°C, se acidulează apoi cu soluție HCl 10% până la pH = 3, când are loc precipitarea acidului ciprofloxacin-sulfonil-2-cloro-fenoxiacetic. Acesta se filtrează, se usucă și în final se recristalizează din amestecul dimetilformamidă:alcool etilic:apă în raport volumetric 5:5:8 v/v/v, folosind următoarea tehnică: se dizolvă la cald produsul brut obținut în 50 ml amestec echivolumic de dimetilformamidă:apă, după care se adaugă 7 ml apă dedurizată și se răcește la 15-20°C timp de 2-3 h când rezultă produsul pur cu randament de 82% și p.t = 262-263°C.

RO 123352 B1

Catracterizare spectrală: în spectrul IR se constată absența benzii de la $3376,5\text{ cm}^{-1}$, specifică funcției aminice secundare din piperazină și apariția benzilor foarte intense de la 1163 cm^{-1} și 1328 cm^{-1} specifice vibrației simetrice, respectiv asimetrice a grupării SO_2 din funcția sulfonamică din legătura realizată la piperazină ($\text{SO}_2\text{-N}$).

Pe lângă aceste benzi mai apar benzile specifice substituției 1,2,4- din nucleul aromat sulfoclorurat la $810,1\text{ cm}^{-1}$ și 844 cm^{-1} și substituție 1,2,4,5- din nucleul aromat al chinolonei la 898 cm^{-1} .

Prin același procedeu au fost preparați următorii compuși:

Exemplul 1a. *Acidul ciprofloxacina-sulfonil-4-cloro-fenoxiacetic: randament 84%, p.t. = 269-271 °C*

Caracterizare spectrală: în spectrul IR se constată apariția benzilor foarte intense de la 1161 cm^{-1} și $1332,8\text{ cm}^{-1}$ specifice vibrației simetrice, respectiv asimetrice a grupării SO_2 din funcția sulfonamică din legătura realizată la piperazină ($\text{SO}_2\text{-N}$).

Exemplul 1b. *Acidul ciprofloxacina-sulfonil-o-crezoxiacetic: randament 80%, p.t. = 223-224 °C*

Caracterizare spectrală: în spectrul IR se constată apariția benzilor foarte intense de la 1160 cm^{-1} și 1346 cm^{-1} specifice vibrației simetrice, respectiv asimetrice a grupării SO_2 din funcția sulfonamică din legătura realizată la piperazină ($\text{SO}_2\text{-N}$).

Exemplul 2. *Sinteza acidului norfloxacina-sulfonil-2-cloro-fenoxiacetic*

Într-un balon de 250 cm^3 prevăzut cu agitator mecanic, refrigerent, termometru, se introduc $4,78\text{ mmoli}$ ($1,660\text{ g}$) 7-piperazinil-6-fluoro-1-etil-chinolon-3-carboxilat de etil, peste care se adaugă $70\text{-}75\text{ ml}$ acetonă anhidră sau dimetilformamidă anhidră. Se pornește agitarea și se adaugă în porțiuni $5,258\text{ mmoli}$ ($1,646\text{ g}$) ester etilic al acidului 2-cloro-fenoxiacetic-sulfoclorurat bine uscat și $5,258\text{ mmoli}$ ($0,74\text{ ml}$) trietilamină. Masa de reacție se încălzește la reflux și se menține timp de $65\text{-}70\text{ min}$, după care se oprește încălzirea și se răcește conținutul vasului la temperatura de $15\text{-}20^\circ\text{C}$ și se menține la această temperatură timp de $1\text{-}1,5\text{ h}$ pentru cristalizare, iar masa cristalină separată se filtrează și se usucă. Solventul utilizat, acetona sau dimetilformamida, se separă prin distilare, se anhidrizează și se refolosește. Produsul uscat se suspendă în 100 ml soluție 10% NaOH sau KOH, după care masa de reacție se încălzește la reflux și se menține 60 min , iar în final se adaugă cărbune activ și se filtrează la cald. Soluția rezultată se răcește la $20\text{-}25^\circ\text{C}$, se acidulează apoi cu soluție HCl 10% până la $\text{pH} = 3$, când are loc precipitarea acidului norfloxacina-sulfonil-2-cloro-fenoxiacetic. Acesta se filtrează, se usucă și în final se recristalizează din amestecul dimetilformamidă:alcool etilic:apă în raport volumetric $5:5:8\text{ v/v/v}$, folosind următoarea tehnică: se dizolvă la cald produsul brut obținut în 50 ml amestec echivolumic de dimetilformamidă-apă, după care se adaugă 7 ml apă dedurizată și se răcește la $15\text{-}20^\circ\text{C}$ timp de $2\text{-}3\text{ h}$ când rezultă produsul pur cu randament de 85% și p.t. = $237\text{-}238^\circ\text{C}$.

Catracterizare spectrală: în spectrul IR se constată absența benzii de la $3376,55\text{ cm}^{-1}$, specifică funcției aminice secundare din piperazină și apariția benzilor foarte intense de la $1163,07\text{ cm}^{-1}$ și 1346 cm^{-1} specifice vibrației simetrice, respectiv asimetrice a grupării SO_2 din funcția sulfonamică din legătura realizată la piperazină ($\text{SO}_2\text{-N}$).

Prin același procedeu au fost preparați următorii compuși:

Exemplul 2a. *Acidul norfloxacina-sulfonil-4-cloro-fenoxiacetic: randament 80%, p.t. = 239-241 °C*

Caracterizare spectrală: în spectrul IR se constată apariția benzilor foarte intense de la $1161,4\text{ cm}^{-1}$ și $1330,8\text{ cm}^{-1}$ specifice vibrației simetrice, respectiv asimetrice a grupării SO_2 din funcția sulfonamică din legătura realizată la piperazină ($\text{SO}_2\text{-N}$).

RO 123352 B1

1 **Exemplul 2b.** *Acidul norfloxacin-sulfonil-fenoxiacetic: randament 86%, p.t. = 231- 232 °C*

3 Caracterizare spectrală: în spectrul IR se constată apariția benzilor foarte intense de
la 1163 cm^{-1} și 1338 cm^{-1} specifice vibrației simetrice, respectiv asimetrice a grupării SO_2 din
funcția sulfonamică din legătura realizată la piperazină ($\text{SO}_2\text{-N<}$).

5 **Exemplul 2c.** *Acidul norfloxacin-sulfonil-o-crezoxiacetic: randament 80%, p.t. = 210- 213 °C*

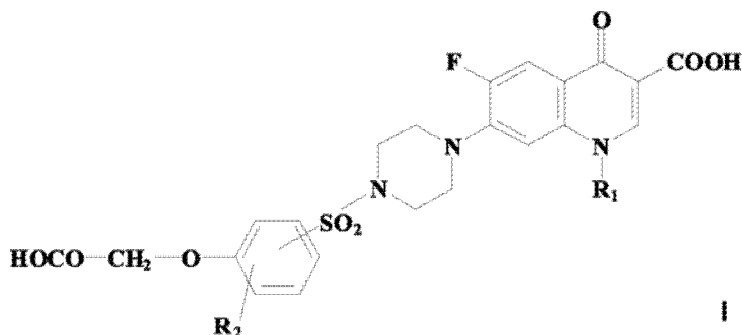
7 Caracterizare spectrală: în spectrul IR se constată apariția benzilor foarte intense de
la $1162,2\text{ cm}^{-1}$ și 1352 cm^{-1} specifice vibrației simetrice, respectiv asimetrice a grupării SO_2
din funcția sulfonamică din legătura realizată la piperazină ($\text{SO}_2\text{-N<}$).

9 Procedeul, conform invenției, prezintă ca avantaj posibilitatea de obținere a unui mare
număr de derivați fenoxisulfonil-piperazin-chinolon-carboxilici cu toxicitate redusă printr-o
11 tehnologie ușor accesibilă.

RO 123352 B1

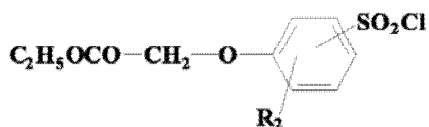
Revendicări

1. Derivații fluorochinolon-piperazinil-sulfonil-fenoxiacetici, cu formula generală I



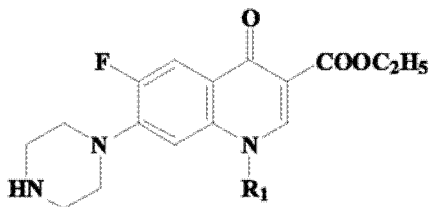
caracterizați prin aceea că R₁ este un rest alchil C₁-C₄ sau cicloalchil C₃-C₅, iar R₂ este un atom de hidrogen, un atom de clor, o grupare metil, o grupare metoxil.

2. Procedeu de preparare a derivaților fluorochinolon-piperazinil-sulfonil-fenoxiacetici, definiți în revendicarea 1, caracterizat prin aceea că se condensează o sulfoclorură a unui ester fenoxiacetic substituit sau nesubstituit în nucleu, cu formula:



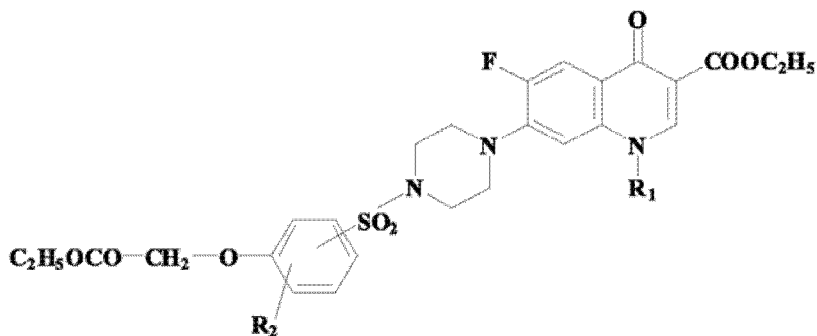
în care R₂ este un atom de hidrogen, un atom de clor în pozițiile orto și para, o grupă metil în poziția orto și para sau o grupă metoxil în poziția orto și para;

cu un ester al acidului 7-piperazinil-6-fluoro-1-alkil/cicloalchil-chinolon-3-carboxilic cu formula:



în care R₁ reprezintă un rest alchil C₁-C₄ sau cicloalchil C₃-C₅

în mediu de solvenți selectați dintre: acetona, metil etil cetona, acetat de etil, benzen anhidru la temperatura 50-70°C, timp de 0,5-1 oră, la un raport molar sulfoclorură-chinolonă 1,05/1 - 1,1/1, cu obținerea unor esteri cu formula:



RO 123352 B1

- 1 în care R_1 și R_2 au semnificațiile de mai sus, urmată de hidroliza esterilor noi obținuți cu NaOH sau KOH 10% la temperatura 80-100°C, timp 0,5-1 oră, cu purificare finală din
- 3 amestec de dimetilformamidă-alcool-apă.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci