



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 00949**

(22) Data de depozit: **26/09/2011**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29/11/2016** BOPI nr. **11/2016**

(41) Data publicării cererii:  
**30/05/2013** BOPI nr. **5/2013**

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

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

• **PANTELI IRINA MINERVA,  
STR.SPĂTARUL NICOLAE MILESCU  
NR.46-48, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **ONISCU CORNELIU, STR.SF.LAZĂR  
NR.1, BL.GHICA VODĂ, SC.1 B, ET.2, AP.7,  
IAȘI, IS, RO;**  
• **ROBU TEODOR, ȘOS. PĂCURARI NR. 79,  
BL. 476, ET. 4, AP. 5, IAȘI, IS, RO;**  
• **TROFIN ALINA, ȘOS. ARCU NR. 53-55,  
BL. T12, SC. A, ET. 2, AP. 11, IAȘI, IS, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**EP 0558062 B1; EP 2066643 B1;  
RO 109646 B1**

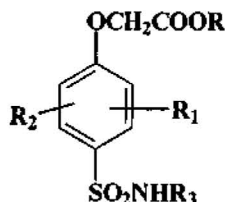
(54) **DERIVAȚI AI ACIDULUI  
ORTO-CLORO-PARA-SULFONAMIDO-FENOXIACETIC**



# RO 128384 B1

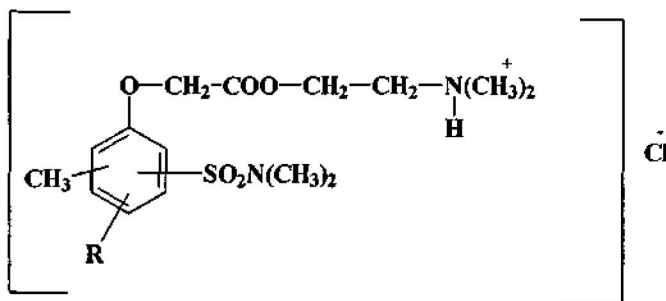
1           Invenția se referă la derivați ai acidului *orto*-cloro-*para*-sulfonamido-fenoxiacetic și  
la un procedeu de preparare a acestora, utilizați ca intermediari în sinteza unor compuși cu  
3           activitate antimicrobiană, a unor produse chimice caracterizate prin efect erbicid sau  
regulator de creștere și auxinic, sau ca intermediari în sinteza unor compuși cu acțiune  
5           stimulatoare asupra sistemului nervos central.

7           Se cunosc, din **RO 109646**, săruri ale acizilor fenoxi acetici sulfonamidați, compuși  
cu proprietăți biologice valoroase, ca stimulatori de creștere la plante:

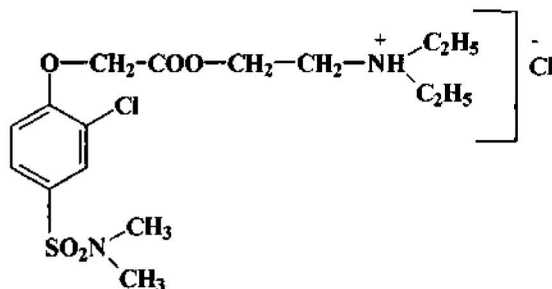


15           în care: R reprezintă ioni de litiu, sodiu, potasiu, amoniu, magneziu, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> reprezintă  
un atom de hidrogen, un atom de clor sau un radical metil în pozițiile *orto*,  
17           *meta* sau *para*, R<sub>3</sub> reprezintă un atom de hidrogen sau ioni de litiu, sodiu sau potasiu, dar și  
un procedeu de obținere a sărurilor acizilor fenoxiacetici sulfonamidați, care constă în  
19           tratarea acizilor fenoxiacetici sulfonamidați cu sărurile anorganice corespunzătoare, în mediu  
de alcool, sau în tratarea acestora cu soluțiile concentrate ale hidroxizilor corespunzători în  
21           mediu de solvent organic.

23           De asemenea, se cunosc, din **RO 77264**, acizii fenoxiacetici sulfonamidați, precum  
și sărurile, esterii, amidele și hidrazidele acestora, care au prezentat activitate biologică  
ridicată:



35           Brevetul **RO 103317** descrie esterul dietilaminoetilic al acidului 2-cloro-4-  
dimetilamido-sulfonil-fenoxiacetic, utilizat ca produs medicamentos, cu acțiune stimulatorie  
asupra sistemului nervos central, datorită efectului neurotropic.

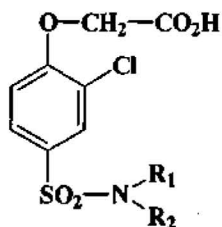


45           Brevetul **EP 0558062 B1** descrie derivați netoxici ai acidului fenoxiacetic, între care  
se regăsesc și derivați sulfonamid-fenoxiacetici, și compoziții farmaceutice care îi conțin. De  
47           asemenea, brevetul **EP 2066643 B1** descrie compuși piridazin-4-il-metil-sulfonamidici și  
compoziții agricole care îi conțin, fiind utilizați drept fungicide pentru tratarea semințelor.

# RO 128384 B1

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în identificarea unor derivați din clasa compușilor sulfonamido fenoxiacetici, utilizați în sinteza unor produse chimice care să asigure efecte cel puțin similare cu ale compușilor cunoscuți la utilizarea lor ca erbicide sau regulatori de creștere și auxinici, sau drept compuși cu acțiune stimulatorie asupra sistemului nervos central, sau a unor compuși cu acțiune antimicrobiană, în condiții de toxicitate minimă.

Derivații acidului *o*-clor-*p*-sulfonamido-fenoxiacetic, conform invenției, înlătură dezavantajele menționate prin aceea că sunt reprezentați prin formula structurală generală:



în care  $R_1$ ,  $R_2$  reprezintă un heterociclu: piperidina nesubstituită sau substituită cu o grupare alchil inferioară.

Într-o variantă preferată, derivatul acidului *o*-cloro-*p*-sulfonamido-fenoxiacetic este acidul 2-cloro-[(4'-metil-piperidino)-sulfonil]-fenoxi acetic.

Într-o altă variantă preferată a invenției, derivatul acidului *p*-cloro-*o*-sulfonamido-fenoxiacetic este acidul 2-cloro-(piperidino-sulfonil)-fenoxi acetic.

Sulfonamidele constituie astăzi o clasă importantă de produse chimice caracterizate prin efect erbicid sau regulator de creștere și auxinic, prin lipsa toxicității pentru om, animale, albine, pești, și prin aceea că sunt biodegradabile. Caracteristica principală a sulfonamidelor o reprezintă faptul că introducerea grupei sulfonamido într-un nucleu aromatic sau heterociclic determină o scădere pronunțată a toxicității produselor și, în corelare cu substituenții existenți în aceste nuclee, determină gama largă de acțiuni biologice. De exemplu, este cunoscut faptul că derivații sulfonamidați ai acizilor clor fenoxiacetici acționează favorabil asupra sistemului imunitar, prin acțiuni pozitive asupra peroxidazelor și limfocitelor T (Oniscu C., **Chimia și tehnologia medicamentelor**, Ed. Tehnică, București, 1988).

Procedeul de obținere a compușilor conform invenției este reprezentat prin schema de reacții 1, schemă ce implică următoarele faze:

- faza de obținere a acizilor *orto*-cloro-fenoxiacetici (2) prin condensarea fenolatului de sodiu cu sarea de sodiu a acidului monocloroacetic, urmată de acidulare cu acid sulfuric;

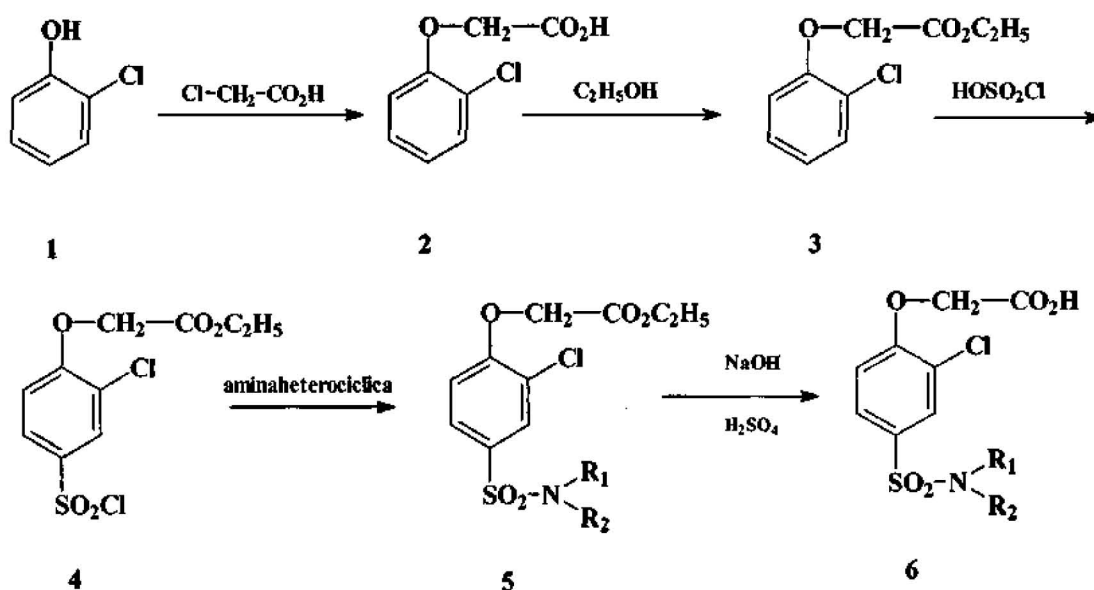
- faza de esterificare a acizilor *orto*-cloro-fenoxiacetici (2) în cataliza acidă;

- faza de clorosulfonare a esterilor (3);

- faza de condensare cu heterocicli, cu generarea esterilor sulfonamidați (5);

- faza de hidroliză a esterilor sulfonamidați (5).

Schema 1



Prin aplicarea invenției se obțin următoarele avantaje:

- randamente ridicate și puritate corespunzătoare a compușilor obținuți printr-o tehnologie curată și ușor accesibilă;

- derivații conform invenției au o toxicitate redusă, fără acțiune poluantă asupra mediului;

- derivații acidului *p*-clor-*o*-sulfonamido-fenoxiacetic obținuți pot fi folosiți ca intermediari pentru sinteza unor compuși cu utilizări în diferite domenii: în agricultură, ca erbicide sau regulatori de creștere și auxinic, în medicină, ca stimulatori ai sistemului nervos central, sau a unor compuși cu activitate antimicrobiană.

Invenția este ilustrată în continuare prin 7 exemple nelimitative.

### Exemplul 1

#### Sinteza acidului orto-cloro-fenoxi acetic

0,5 moli (64,28 g) *orto*-cloro-fenol se dizolvă în 120 ml NaOH 20%, după care se adaugă 0,7 moli (66,15 g) acid monocloracetic dizolvați în 145 ml apă. Se agită masa de reacție și se controlează pH-ul soluției, care trebuie să rămână în intervalul 8,5...9,0 pe tot timpul regimului de reacție. Masa de reacție se menține la reflux timp de 3 h, după care se răcește la 20°C, se acidulează cu acid sulfuric 50%. Precipitatul format se filtrează, se spală cu apă și se usucă. Se obține acid *orto*-clorofenoxi acetic: p. t. 147,1...148,3°C, randament 83%.

$\text{C}_8\text{H}_7\text{ClO}_3$ : M = 186,5933 g/mol.

Valori teoretice: C: 51,50% H: 3,78% Cl: 19,00%.

Valori găsite: C: 51,24% H: 3,63% Cl: 18,90%.

FT-IR (ATR în solid,  $\text{v cm}^{-1}$ ): 3040 CH aromatic (nucleu fenilic), 1587, 1522, 1483 C=C nucleu fenilic, 1136, 1086, 1051 CH fenil, 1288 C-O (fenolic), 742 fenil orto-substituit, 1241, 1578, 1707, 1739, 1421, 1241, 937 COOH, 1444  $\text{CH}_2$  adiacent grupei COOH, 666 C-Cl.

### Exemplul 2

#### Sinteza esterului etilic al acidului orto-cloro-fenoxi acetic

Esterificarea acidului *orto*-cloro-fenoxi acetic cu alcool etilic se realizează în cataliză acidă omogenă, utilizând un raport molar alcool:acid organic de 1:10 la reflux, timp de 3 h. Un amestec format din 0,5 moli acid *orto*-cloro-fenoxi acetic (93,3 g), 143 ml alcool etilic, 0,5% acid sulfuric concentrat față de cantitatea de alcool, se încălzește sub agitare și încălzire la reflux timp de 3 h. La finalul regimului, amestecul de reacție se distilează la vid

# RO 128384 B1

pentru îndepărtarea alcoolului etilic în exces. Peste reziduul de la distilare se adaugă o soluție de NaOH 1N, (până la pH bazic), după care se filtrează și se spală cu apă. Se obține ester etilic al acidului *orto*-cloro-fenoxi acetic: p. t. 29,7...30,7°C; p. f. 135...138°C (p = 15...20 mmHg), randament 88%. 1  
3

$C_{10}H_{11}ClO_3$ : M = 214,6469 g/mol. 5

Valori teoretice: C: 55,96% H: 5,16% Cl: 16,52%.

Valori găsite: C: 56,19% H: 5,01% Cl: 16,36%. 7

FT-IR (ATR în solid,  $v\text{ cm}^{-1}$ ): 3064 CH nucleu fenilic, 1703, 1590, 1479 C=C nucleu fenilic, 1136, 1081, 1041 CH nucleu fenilic, 747 fenil *orto*-substituit, 1281 C-O (fenolic), 1740, 1377, 1242 COOR, 1447  $CH_2$  adiacent grupei COOR, 682 C-Cl. 9

### Exemplul 3 11

#### *Sinteza esterului etilic al acidului 2-cloro-4-clorosulfonil-fenoxi acetic*

Esterul etilic al acidului *orto*-cloro-fenoxi acetic este supus reacției de clorosulfonare prin tratare cu acid clorsulfonic. Reacția se realizează cu un exces de acid clorsulfonic folosind un raport molar acid clorsulfonic:ester fenoxiacetic de 4,5:1. Peste o soluție de ester etilic al acidului *orto*-clor-fenoxi acetic 0,09 moli (19,39 g) în 200 ml cloroform, răcită pe baie de gheață la 0°C, se adaugă sub agitare 0,405 moli (27 ml) acid clorsulfonic, cu o astfel de viteză încât temperatura din masa de reacție să nu depășească 5...6°C. După adăugarea esterului, se continuă agitarea la rece timp de 30 min, apoi se ridică treptat temperatura masei de reacție până la 32...35°C, și se menține la această temperatură timp de 2 h. În final masa de reacție se răcește la 15...20°C, după care se toarnă în fir subțire, peste un amestec apă-gheață. Sulfoclorura esterului 2-cloro-fenoxi acetic se extrage cu cloroform (200 ml). Stratul apos se mai extrage de 2 ori cu cloroform. Soluțiile organice reunite se spală cu apă, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru și concentrează la vid. Produsul brut obținut se recristalizează din alcool etilic. Se obține esterul etilic al acidului 2-cloro-4-clorosulfonil fenoxi: p. t. 67,1...68,7°C, randament 60%. 13  
15  
17  
19  
21  
23  
25

$C_{10}H_{10}Cl_2SO_5$ : M = 313,15 g/mol. 27

Valori teoretice: C: 38,35% H: 3,22% Cl: 22,64% S: 10,24%.

Valori găsite: C: 88,63% H: 2,96% Cl: 22,43% S: 10,15%. 29

FT-IR (ATR în solid,  $v\text{ cm}^{-1}$ ): benzi specifice substituției 1,2,4 din nucleul aromatic sulfoclorurat la 845  $\text{cm}^{-1}$  și 891  $\text{cm}^{-1}$ ; benzi specifice vibrației simetrice, respectiv, asimetrice a grupării  $SO_2$  din funcția clorosulfonamică la 1170  $\text{cm}^{-1}$ , respectiv, 1379  $\text{cm}^{-1}$ . 31

### Exemplul 4 33

#### *Sinteza 2-cloro-4-[(4'-metil-piperidino)-sulfonil]-fenoxi acetatului de etil*

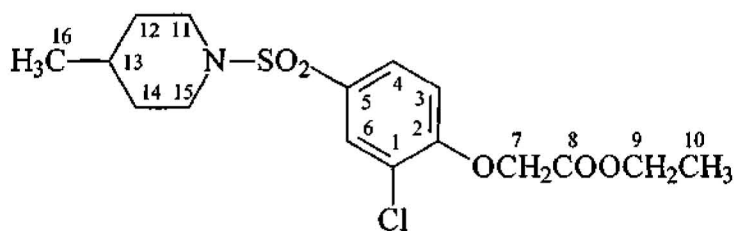
Peste o soluție formată din ester etilic al acidului 2-cloro-4-clorosulfonil-fenoxi acetic (0,01 moli, 3, 13 g) în diclormetan (40 ml), răcită pe gheață la 0°C, se adaugă 4-metil-piperidină (0,04 moli, 3,97 g, 4,82 ml). Masa de reacție se agită la 0°C, timp de 2 h, după care se ridică temperatura la 30°C și se mai agită în continuare la aceeași temperatură, timp de 2 h. La sfârșitul regimului, masa de reacție se toarnă peste 100 ml apă. Stratul apos separat se mai extrage de 2 ori cu diclormetan. Soluțiile organice reunite se spală cu apă, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru și se concentrează la rotavapor. Produsul brut se purifică din alcool etilic, când se obține 2-cloro-4-[(4'-metil-piperidino)-sulfonil]-fenoxi acetat de etil, p. t. 118,1...119°C, randament 78%. 35  
37  
39  
41  
43

$C_{16}H_{22}ClNSO_5$  M = 375,8648 g/mol

Valori teoretice: C: 51,13% H: 5,90% Cl: 9,43% N: 3,73% S: 8,53%. 45

Valori găsite: C: 51,26% H: 5,63% Cl: 9,54% N: 4,02% S: 8,77%.

# RO 128384 B1



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, J Hz): 7,79 (d, 1H, H-6, 2,4); 7,60 (dd, 1H, H-4, 2,4, 8,7); 6,90 (d, 1H, H-3, 8,7); 4,78 (s, 2H, H-7); 4,29 (q, 2H, H-9, 7,2); 3,72 (m, 2H, H-11<sub>eq</sub>, H-15<sub>eq</sub>,  $\text{gem J (H}^{11\text{eq}}\text{-H}^{11\text{axial}}) = \text{gem J (H}^{15\text{eq}}\text{-H}^{15\text{axial}}) = 11,9$  Hz); 2,28 (td, 2H, H-11<sub>ax</sub>, H-15<sub>ax</sub>,  $\text{gem J (H}^{11\text{eq}}\text{-H}^{11\text{axial}}) = \text{gem J (H}^{15\text{eq}}\text{-H}^{15\text{axial}}) = 11,9$  Hz,  $^3\text{J (H}^{11\text{ax}}\text{-H}^{12\text{ax}}) = 11,9$  Hz,  $^3\text{J (H}^{11\text{ax}}\text{-H}^{12\text{eq}}) = 2,2$  Hz); 1,68 (m, 2H, H-12<sub>eq</sub>, H-14<sub>eq</sub>); 1,30 (t, 3H, H-10, 7,2); 1,29 (m, 3H, H-12<sub>ax</sub>, H-14<sub>ax</sub>, H-13); 0,92 (d, 3H, H-16, 6,5).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 167,54 (C-8); 156,74 (C-2); 130,37 (C-5); 129,99 (C-6); 127,66 (C-4); 124,03 (C-1); 112,91 (C-3); 66,09 (C-7); 61,83 (C-9); 46,42 (C-11, C-15); 33,34 (C-12, C-14); 30,11 (C-13); 21,44 (C-16); 14,14 (C-10).

FT-IR (ATR în solid,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3073 w; 2961 w; 2918 m; 2872 w; 2843 w; 1754 s; 1585 m; 1508 m; 1480 m; 1444 w; 1386 m; 1335 m; 1309 m; 1245 w; 1197 s; 1161 vs; 1087 vs; 1049 m; 1021 w; 925 m; 844 w; 810 w; 729 m; 710 m; 653 w; 597 m; 555 w.

## Exemplul 5

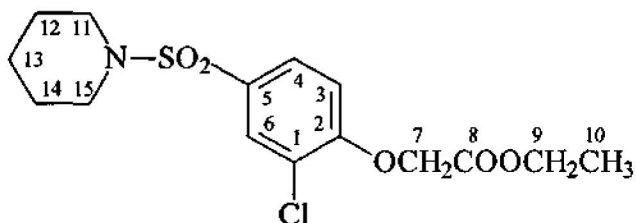
### Sinteza 2-cloro-4-(piperidino-sulfonil)-fenoxi acetatului de etil

Peste o soluție formată din ester etilic al acidului 2-cloro-4-clorosulfonil-fenoxi acetic (0,01 moli, 3, 13 g) în diclormetan (40 ml), răcită pe gheață la  $0^\circ\text{C}$ , se adaugă piperidină (0,04 moli, 3,44 g, 3,99 ml). Masa de reacție se agită la  $0^\circ\text{C}$  timp de 2 h, după care se ridică temperatura la  $30^\circ\text{C}$  și se mai agită în continuare la aceeași temperatură, timp de 2 h. La sfârșitul regimului, masa de reacție se toarnă peste 100 ml apă. Stratul apos separat se mai extrage de 2 ori cu diclormetan. Soluțiile organice reunite se spală cu apă, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru și se concentrează la rotavapor. Produsul brut se purifică din alcool etilic, când se obține 2-cloro-4-(piperidino-sulfonil)-fenoxi acetat de etil: p.t.  $104,6\text{...}106,1^\circ\text{C}$ , randament 93%.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNSO}_5$   $M = 361,838$  g/mol.

Valori teoretice: C: 49,79% H: 5,57% Cl: 9,80% N: 3,87% S: 8,86%.

Valori găsite: C: 49,85% H: 5,35% Cl: 9,90% N: 4,21% S: 8,98%.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, J Hz): 7,79 (d, 1H, H-6, 2,2); 7,60 (dd, 1H, H-4, 2,2, 8,7); 6,90 (d, 1H, H-3, 8,7); 4,78 (s, 2H, H-7); 4,29 (q, 2H, H-9, 7,3); 2,99 (m, 4H, H-11, H-15); 1,65 (qv, 4H, H-12, H-14, 5,7); 1,44 (m, 2H, H-13); 1,31 (t, 3H, H-10, 7,3).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 167,56 (C-8); 156,75 (C-2); 130,35 (C-5); 129,98 (C-6); 127,67 (C-4); 124,04 (C-1); 112,91 (C-3); 66,09 (C-7); 61,84 (C-9); 46,95 (C-11, C-15); 25,17 (C-12, C-14); 23,48 (C-13); 14,15 (C-10).

FT-IR (ATR în solid,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2988 w; 2942 m; 2853 w; 2837 w; 1754 s; 1586 m; 1481 m; 1442 m; 1379 m; 1361 w; 1338 s; 1309 m; 1281 m; 1204 vs; 1167 vs; 1159 vs; 1085 vs; 1050 m; 1018 m; 923 s; 900 w; 846 m; 816 m; 720 m; 706 m; 654 w; 608 m; 596 m; 554 w.

## Exemplul 6

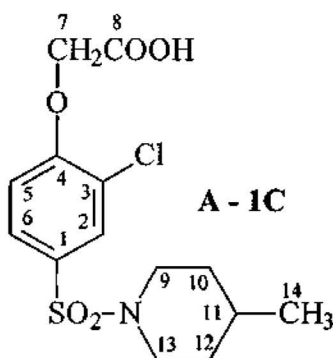
## Sinteza acidului 2-cloro-4-[(4'-metil-piperidino)-sulfonil]fenoxi acetic (A-1C)

Peste o soluție formată din 25 ml hidroxid de sodiu 2 N și 25 ml apă se adaugă 0,02 moli 2-cloro-4-[(4'-metil-piperidino)-sulfonil]-fenoxi acetat de etil (7,5 g). Masa de reacție se încălzește la reflux timp de o oră, după care se adaugă cărbune activ și se filtrează. Soluția răcită la 20...25°C se acidulează (pH 2) cu o soluție de acid sulfuric 10%, și se extrage cu clorură de metilen (2 x 50 ml). Stratul organic separat se spală cu 50 ml apă, apoi se usucă pe sulfat de sodiu anhidru și se concentrează la evaporatorul rapid. Produsul brut se dizolvă în 50 ml etanol, se concentrează la sec, când se formează acidul 2-cloro-[(4'-metil-piperidino)-sulfonil]-fenoxi acetic (A-1C), p.t. 159,1...160,2°C, randament 79%.

$C_{14}H_{18}ClNSO_5$  M = 347,8112 g/mol

Valori teoretice: C: 48,35% H: 5,22% Cl: 10,19% N: 4,03% S: 9,22%.

Valori găsite: C: 48,24% H: 5,20% Cl: 10,17% N: 4,01% S: 9,30%.



$^1H$ -NMR (dms $o$ -d $_6$ ,  $\delta$  ppm, J Hz): 7,73 (d, 1H, H-6, 2,4); 7,64 (dd, 1H, H-4, 2,4, 8,6); 7,26 (d, 1H, H-3, 8,6); 4,95 (s, 2H, H-7); 3,60 (m, 2H, H-11 $_{eq}$ , H-15 $_{eq}$ ,  $gem J(H^{11eq}-H^{11axial}) = gem J(H^{15eq}-H^{15axial}) = 11,5$  Hz); 2,22 (td, 2H, H-11 $_{ax}$ , H-15 $_{ax}$ ,  $gem J(H^{11eq}-H^{11axial}) = gem J(H^{15eq}-H^{15axial}) = 11,5$  Hz,  $^3 J(H^{11ax}-H^{12ax}) = 11,5$  Hz,  $^3 J(H^{11ax}-H^{12eq}) = 2,2$  Hz); 1,65 (m, 2H, H-12 $_{eq}$ , H-14 $_{eq}$ ); 1,12 (dt, 2H, H-12 $_{ax}$ , H-14 $_{ax}$ ,  $gem J(H^{12ax}-H^{12eq}) = gem J(H^{14ax}-H^{14eq}) = 12,7$  Hz,  $^3 J(H^{14}-H^{13}) = ^3 J(H^{14}-H^{15}) = 3,9$  Hz); 1,29 (m, 1H, H-11); 0,85 (d, 3H, H-16, 6,5).

$^{13}C$ -NMR (dms $o$ -d $_6$ ,  $\delta$  ppm): 169,05 (C-8); 156,57 (C-4); 128,88 (C-2); 128,74 (C-1); 128,02 (C-6); 121,93 (C-3); 115,95 (C-5); 65,34 (C-7); 46,03 (C-9, C-13); 32,81 (C-10, C-12); 29,19 (C-11); 21,28 (C-14).

FT-IR (ATR în solid,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 2952 m; 2927 m; 2857 m; 2841 m; 2736 w; 2583 bb; 1740 vs; 1711 m; 1584 m; 1487 m; 1467 m; 1451 m; 1434 s; 1388 w; 1352 m; 1335 s; 1301 m; 1285 m; 1246 vs; 1163 vs; 1107 s; 1092 m; 1079 s; 1046 s; 993 w; 965 w; 921 s; 890 m; 861 m; 815 m; 792 w; 767 w; 718 s; 647 w; 653 m; 618 s; 569 s; 497 m. bb - broad band

## Exemplu 7

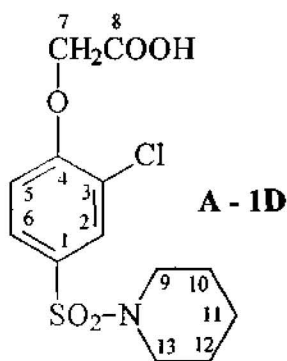
## Sinteza Acidului 2-cloro-4-(piperidino-sulfonil)-fenoxi acetic (A-1D)

Peste o soluție formată din 25 ml hidroxid de sodiu 2 N și 25 ml apă se adaugă 0,02 moli 2-cloro-4-(piperidino-sulfonil)-fenoxi acetat de etil (7,24 g). Masa de reacție se încălzește la reflux timp de o oră, după care se adaugă cărbune activ și se filtrează. Soluția răcită la 20...25°C se acidulează (pH 2) cu o soluție de acid sulfuric 10%, când precipită acidul 2-cloro-4-(piperidino-sulfonil)-fenoxi acetic (A-1D). p.t. 187,5...189,3°C, randament 66%.

$C_{13}H_{16}ClNSO_5$  M = 333,7844 g/mol

Valori teoretice: C: 46,78% H: 4,83% Cl: 10,62% N: 4,20% S: 9,60%.

Valori găsite: C: 46,14% H: 4,88% Cl: 10,63% N: 4,27% S: 9,73%.



11  $^1\text{H-NMR}$  (dms $o$ -d $_6$ ,  $\delta$  ppm, JHz): 7,73 (d, 1H, H-6, 2,4); 7,64 (dd, 1H, H-, 2,4, 8,6);  
13 7,26 (d, 1H, H-3, 8,6); 4,95 (s, 2H, H-7); 2,89 (bt, 4H, H-9, H-13, 5,4); 1,54 (m, 4H, H-10, H-  
12); 1,37 (m, 2H, H-11).

15  $^{13}\text{C-NMR}$  (dms $o$ -d $_6$ ,  $\delta$  ppm): 169,04 (C-8); 156,57 (C-4); 128,88 (C-2); 128,61 (C-6);  
17 128,03 (C-6); 121,92 (C-3); 113,92 (C-5); 65,34 (C-7); 46,54 (C-9, C-13); 24,64 (C-10, C-12);  
19 22,76 (C-11).

17 FT-IR (ATR în solid,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2949 m; 2864 m; 2792 m; 2728 w; 2576 bb; 1774 s;  
19 1708 m; 1582 m; 1480 m; 1441 s; 1386 w; 1330 s; 1273 m; 1241 vs; 1158 vs; 1101 s;  
1077 s; 1053 m; 925 s; 890 m; 860 m; 810 w; 766 w; 714 s; 676 w; 651 m; 607 m; 568 s.

#### Determinarea activității antimicrobiene

21 S-a determinat activitatea biologică *in vitro* pentru compușii prezentați la exemplele  
23 6 și 7. Testarea activității antibacteriene și antifungice s-a făcut pe o serie de microorga-  
25 nisme: *E. Coli* ATCC 8739, *S. aureus* ATCC 6548, *P. aeruginosa* ATCC 9027 și *Candida*  
*albicans* ATCC 10231.

27

Exemplu	Concentrația minimă inhibitorie $\mu\text{g/ml}$			
	<i>E. coli</i> ATCC 8739	<i>S. aureus</i> ATCC 6548	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
Exemplul 6	128	>256	256	128
Exemplul 7	128	>256	256	128

31 Compușii testați au prezentat o activitate antimicrobiană atât față de microorganisme  
33 gram-negativ (*E. coli* și *Ps. aeruginosa.*), microorganisme gram-pozitive (*St. Aureus*), cât  
și față de fungi (*Candida albicans*).

35 Comparativ cu tioureide N,N'-disubstituite ale acidului 2(4-fluorofenoximetil)-benzoic  
37 [RO 122638], au prezentat o activitate similară față de toate microorganismele testate: CMI  
= 256...1024  $\mu\text{g/ml}$  față de *E. Coli*, CMI = 256...1024  $\mu\text{g/ml}$  față de *Ps. Aeruginosa*, CMI =  
128...1024  $\mu\text{g/ml}$  față de *S. Aureus*, și CMI = 64...1024  $\mu\text{g/ml}$  față de *Candida albicans*.

39 Comparativ cu derivați de sulfonamidofenil amide [Farmacia, 2008, vol. LVI, 3, pp.  
41 283-289], derivații acidului *para*-cloro-*orto*-sulfonamido-fenoxiacetic au o activitate antimicro-  
43 biană mai bună. Derivații de sulfonamidofenil amide prezintă o activitate de inhibare a  
creșterii bacteriene a microorganismelor gram-pozitive și gram-negative la o concentrație mai  
mare de 1 mg.

#### Concluzie

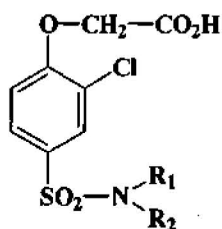
45 Au fost obținuți derivați ai acidului acidului *orto*-cloro-*para*-sulfonamido-fenoxiacetic  
47 cu randamente ridicate și cu puritate corespunzătoare, printr-o tehnologie curată și ușor acce-  
sibilă. Derivații acidului *orto*-cloro-*para*-sulfonamido-fenoxiacetic prezintă toxicitate redusă  
49 și activitate antimicrobiană față de microorganisme gram-negativ (*E. coli* și *Ps. aeruginosa*),  
microorganisme gram-pozitive (*St. Aureus*), cât și față de fungi (*Candida albicans*).



1. Derivat al acidului *o*-cloro-*p*-sulfonamido-fenoxiacetic, caracterizat prin formula structurală generală:

3

5



7

9

11

în care  $R_1, R_2$  reprezintă un heterociclu: piperidina nesubstituită sau substituită cu o grupare alchil inferioară.

13

2. Derivat al acidului *p*-cloro-*o*-sulfonamido-fenoxiacetic, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că este acidul 2-cloro-[(4'-metil-piperidino)-sulfonil]-fenoxi acetic.

15

3. Derivat al acidului *p*-cloro-*o*-sulfonamido-fenoxiacetic, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că este acidul 2-cloro-(piperidino-sulfonil)-fenoxi acetic.

17

