



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2014 00489**

(22) Data de depozit: **25/06/2014**

(41) Data publicării cererii:  
**30/12/2015** BOPI nr. **12/2015**

(71) Solicitant:  
• **STEFANACHE ALINA**,  
STR. TITU MAIORESCU NR. 24C, BL. H3,  
ET. 1, AP. 6, IAȘI, IS, RO;  
• **ONISCU CORNELIU**, STR SF. LAZAR  
NR. 1, BL GHICA VODA, SC 1B, ET 2, AP 7,  
IASI, IS, RO

(72) Inventatori:  
• **STEFANACHE ALINA**,  
STR. TITU MAIORESCU NR. 24C, BL. H3,  
ET. 1, AP. 6, IAȘI, IS, RO;  
• **ONISCU CORNELIU**, STR.SF.LAZĂR  
NR. 1, BL.GHICA VODĂ, SC.1 B, ET.2, AP.7,  
IAȘI, IS, RO

(54) **SĂRURI DE LITIU ALE ACIZILOR  
AMINOSULFONIL-CLORO-FENOXIACETICI ȘI PROCEDEU  
DE OBȚINERE A ACESTORA**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a sărurilor de litiu ale acizilor aminosulfonil-cloro-fenoxiacetici, săruri utilizate ca medicamente cu acțiune anti-depresivă. Procedeu conform invenției constă în reacția dintre soluția acizilor aminosulfonil-cloro-enoxiacetici cu soluția de hidroxid de litiu în metanol, care se realizează sub agitare, într-un raport volumetric

de 3:1, la o temperatură de 20...40°C, timp de 2...8 h, după care masa de reacție se răcește la 10...15°C, se filtrează, se spală pe filtru cu alcool etilic și acetonă, și se usucă la temperatura de 30...32°C.

Revendicări: 2



## SARURI DE LITIU ALE ACIZILOR AMINOSULFONIL -CLORO-FENOXIACETICI SI PROCEDEU DE OBTINERE A ACESTORA

Prezenta invenție se refera la sarurile de litiu ale acizilor aminosulfonil-cloro-fenoxiacetici, utilizabile ca medicamente cu actiune antidepresiva si la procedeul de obtinerea a acestora.

Este cunoscut faptul ca derivatii anorganici ai litiului precum carbonatul de litiu, clorura de Litiu, bromura de litiu si fluorura de litiu sunt utilizate in practica medicala pentru tratarea starilor depresive si a tendintei de suicid (Gielen si Tiekink 2005).

De asemeni este cunoscut faptul ca sarurile de litiu ale ale unor acizi organici precum citratul de litiu, orotatul de litiu, aspartatul de litiu, sunt utilizate in practica medicala pentru tratarea depresiei si a altor afectiuni ale sistemului nervos central (Inna Bach si Otto Kumberger 1990)

Se cunoaste si procedeul de obtinere, a produselor mentionate, bazat pe procesul de salifiere a acizilor anorganici precum acidul clorhidric, bromhidric, fluorhidric, sulfuric si a acizilor organici precum cel citric, orotic, aspartic cu hidroxid de litiu sau carbonat de litiu in solutie apoasa urmata de distilarea azeotropa a apei cu solventi organici precum toluenul, diclormetan, benzen sau xilen si separarea produsului solid rezultat prin filtrare, purificare si uscare.

Aceste saruri de litiu prezinta insa desavantaje majore datorita toxicitatii ridicate si a dozelor mari la care se administreaza produsele (Pauze DK si Brooks DE 2007). Din aceasta cauza problema medicamentelor pe baza de litiu este de mare actualitate urmarindu-se gasirea suportului pentru ionul de litiu care sa reduca toxicitatea si sa mareasca eficacitatea acestor medicamente antidepresive.

De asemeni, procedeul de obtinere a derivatilor de litiu cunoscuti este necesita multe etape, randamente reduse, consum mare de substante, ape reziduale impurificate cu solventi organici care impun masuri suplimentare de protectie a mediului.

Problema tehnica pe care o rezolva inventia consta in elaborarea unui procedeu de sinteza avantajos si sinteza de noi structuri chimice, cu actiune antidepresiva cu toxicitate redusa si efecte terapeutice ridicate, prin utilizarea, pentru sinteza sarurilor de litiu ionic cu actiune antidepresiva, a acizilor amidosulfonil-cloro-fenoxiacetici care se caracterizeaza prin lipsa de toxicitate si actiune antidepresiva (Oniscu, 1995 si 1999), asigurand astfel un efect sinergic cu actiune antidepresiva superioara efectului produs numai de ionii de litiu. In acest fel se reduce doza de medicament, se reduc efectele toxice si creste eficacitatea antidepresiva.

Procedeul conform inventiei, inlatura desavantajele mentionate prin aceea ca se aduce in contact solutia de acid aminosulfonil -cloro-fenoxiacetici in alcool etilic sau metilic absolute cu solutia de metoxid de litiu in alcool metilic absolute in raport volumetric de 3:1 la temperatura de 20-25°C, timp de 1-1,5 ore sub agitare, dupa care masa de reactie se raceste la 5-6°C mentinandu-se 2 ore pentru cristalizarea sarurilor formate se separa prin filtrare, spalare pe filtru cu acetone apoi uscare la 30-32°C produsele pure cu randament de 96-98%

Avantajele conform inventiei sunt:

*J. Oniscu*

*Oniscu*

- obtinerea de noi saruri ale litiului cu acizi aminosulfonil-cloro-fenoxiacetici caracterizate prin toxicitate redusa si actiune antidepresiva eficienta.
- tehnologie nepoluanta si usor de realizat
- consum redus de materiale, calitatea superioara a produselor obtinute si pretul de cost redus mentine, constituie avantajele economice oferite de inventie.

Se dau in continuare exemple de realizare a procesului de obtinere si caracterizare a sarurilor acizilor aminosulfonil-cloro-fenoxiacetici.

#### Exemplul 1.

Obtinerea 2-aminosulfonil-4 cloro-fenoxiacetatului de litiu.

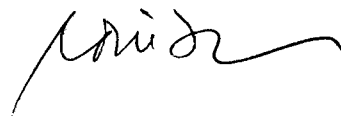
Intr-un reactor de sticla de 500 ml prevazut cu refrigerant, agitator, termometru de control, palnie de picurare, montat pe baie cu temperature reglabila, se introduce 30 g hidroxid de litiu anhidru peste care se adauga, prin palnia de picurare, 300 ml alcool metilic anhidru. Se fixeaza temperature la  $32^{\circ}\text{C}$  si se porneste agitarea si sistemul de incalzire. Se mentine sub agitare masa de reactie timp de trei ore la aceasta temperatura, dupa care se ridica temperature la  $40^{\circ}\text{C}$  si se continua agitarea inca de 6 ore. In final solutia de metoxid de sodium obtinuta se raceste la  $20^{\circ}\text{C}$ .

In paralel se prepara solutia acid 2-aminosulfonil-4-cloro-fenoxiacetic in alcool etilic/metilic absolute prin dizolvarea, ml intr-un reactor de sticla de 250 ml montat intr-o baie prevazuta cu sistem de incalzire - racire, a 26,5 g acid in 50 ml alcool etilic/metilic absolut. Se agita masa obtinuta pana la dizolvarea acidului dupa care se adauga sub agitare in timp de 45 minute 25,3 ml solutie de metoxid de litiu obtinuta mai sus. Masa de reactie se incalzeste pentru perfectarea reactiei la  $35-40^{\circ}\text{C}$  timp de 1 ora, dupa care se raceste la  $10-15^{\circ}\text{C}$  si se lasa in repaus 5-6 pentru cristalizarea sari de litiu formata. In final se filtreaza faza solida obtinuta, se spala pe filtru cu acetone si se usuca. Rezulta in final 26,5 g 2-aminosulfonil -4-cloro-fenoxiacetat de litiu. Randament 97,8%.

#### Exemplul 2.

Obtinerea 4-aminosulfonil-2-cloro-fenoxiacetatului de litiu

In acest exemplu se reproduce procedeul mentionat mai sus folosind in schimb acidul 4-aminosulfonil-2-cloro-fenoxiacetic cand rezulta 4-aminosulfonil-2-cloro-fenoxiacetat de litiu cu randament de 98%.



**SARURI DE LITIU  
ALE ACIZILOR AMINOSULFONIL - CLORO-FENOXIACETICI  
SI PROCEDEU DE OBTINERE A ACESTORA**

**RE V E N D I C A R I**

1. Sarurile de litiu ale acizilor aminosulfonil-cloro-fenoxiacetici cu actiune antidepresiva caracterizate prin aceea ca au in structura sa chimica resturi de acizi aminosulfonil-cloro-fenoxiacetici si litiu ionic biologic activ
2. Procedeul de preparare a derivatilor conform revendicarii, caracterizat prin aceea ca solutiile alcoolice de acizi aminosulfonil-cloro-fenoxiacetici sunt tratate cu solutii alcoolice de metoxid de litiu in raport volumetric de 2;1 pana la 5;1 de preferinta 3:1 la temperaturi de 20-40°C dupa care masa re reactie se raceste la 10-15°C se filtreaza si se usuca.

