



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2014 00522**

(22) Data de depozit: **08/07/2014**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/05/2019** BOPI nr. **5/2019**

(41) Data publicării cererii:
29/01/2016 BOPI nr. **1/2016**

(73) Titular:
• **ȘTEFĂNACHE ALINA**,
STR. TITU MAIORESCU NR. 24C, BL. H3,
SC. C, ET. 1, AP. 6, IAȘI, IS, RO;
• **MOCANU MIHAELA ANCA**,
STR. GRĂDINARI, BL. C3, SC. B, ET. 2,
AP. 17, IAȘI, IS, RO;
• **CERNĂTESCU CORINA**, STR. CIURCHI
NR. 113, BL. F2, SC. D, ET. 2, AP. 2, IAȘI,
IS, RO;
• **ONISCU CORNELIU**, STR. SF. LAZĂR
NR. 1, BL. GHICA VODĂ, SC. 1B, ET. 2, AP. 7,
IASI, IS, RO

(72) Inventatori:
• **ȘTEFĂNACHE ALINA**,
STR. TITU MAIORESCU NR. 24C, BL. H3,
SC. C, ET. 1, AP. 6, IAȘI, IS, RO;
• **MOCANU MIHAELA ANCA**,
STR. GRĂDINARI, BL. C3, SC. B, ET. 2,
AP. 17, IAȘI, IS, RO;
• **CERNĂTESCU CORINA**, STR. CIURCHI
NR. 113, BL. F2, SC. D, ET. 2, AP. 2, IAȘI,
IS, RO;
• **ONISCU CORNELIU**, STR. SF. LAZĂR
NR. 1, BL. GHICA VODĂ, SC. 1B, ET. 2, AP. 7,
IAȘI, IS, RO

(56) Documente din stadiul tehnicii:
CBI a 2014 00489 A2; RO 117318 B1

(54) **NOI SĂRURI DE LITIU CU ACȚIUNE ANTIDEPRESIVĂ**



RO 130826 B1

1 Prezenta invenție se referă la noi săruri de litiu ale acizilor dimetilaminosulfonil-
2 cloro/alchil-ariloxi-alchil-carboxilici cu acțiune antidepresivă, și la un procedeu de obținere a
3 acestora.

4 Este cunoscut faptul că sărurile anorganice de litiu, precum carbonatul de litiu și
5 halogenurile de litiu, sunt utilizate în terapeutică drept medicamente pentru tratarea stărilor
6 depresive și a altor afecțiuni ale sistemului nervos central (**Gielen M., Tiekink S. Metal-**
7 **Therapeutic Drugs and Metal-Based Agent. The use of Metals in Medicine, John Willey,**
8 **2005, p. 3).**

9 Este cunoscut, de asemenea, faptul că sărurile de litiu ale unor acizi organici, precum
10 citratul de litiu, oroatul de litiu, aspartatul de litiu, sunt utilizate în practica medicală pentru
11 tratarea unor afecțiuni ale SNC, printre care și depresia, maladie ce afectează un număr
12 impresionant de bolnavi din întreaga lume (**Bach Inna, Otto Kumberger. Chem. Ber. 123(12),**
13 **pp. 2276-2271, 1990).**

14 Se cunoaște și procedeul de obținere a produselor menționate, bazat pe procesul de
15 salifiere a acizilor anorganici, precum acidul clorhidric, bromhidric, fluorhidric, sulfuric, și a
16 acizilor organici, precum cel citric, orotoic, aspartic, cu hidroxid de litiu sau carbonat de litiu, în
17 soluție apoasă, urmată de distilarea azeotropă a apei cu solvenți organici precum toluen,
18 diclormetan, benzen sau xilen, și separarea produsului solid rezultat prin filtrare, purificare și
19 uscare.

20 Sărurile de litiu menționate mai sus prezintă însă dezavantaje majore, manifestate printr-
21 o ridicată toxicitate și dozele mari la care se administrează aceste produse (**Pouze D. K.,**
22 **Brooks D. E. Journal of Medical Toxicology, 3(2), 61, 2007).** Din aceste motive, problema
23 medicamentelor pe bază de litiu este de mare actualitate, urmărindu-se găsirea suportului
24 pentru ionul de litiu care să reducă toxicitatea și să crească eficiența terapeutică.

25 Se cunosc, de asemenea, sărurile de litiu ale acizilor aminosulfonil-cloro-fenoxiacetici
26 și procedeul de obținere a acestora, bazat pe reacția acizilor aminosulfonil-cloro-fenoxiacetici
27 cu metoxid de litiu în mediu de alcool absolut (**Ștefăneache Alina, Oniscu C., RO 130736 A2).**

28 Din brevetul **RO117318 B1** este cunoscut un procedeu de preparare a clorhidratului de
29 2-clor-4-dimetil-amido-sulfonil-fenoxiacetat de N,N-dimetilaminoetanol, care constă în transester-
30 ificarea esterului 2-clor-4-dimetilamido-sulfonil-fenoxiacetat cu N, N-dimetilaminoetanol la
31 100°C, timp de 4 h, în prezența N,N-dimetilaminoxidului de sodiu, drept catalizator, după
32 care esterul uleios rezultat se separă din mediul de reacție, se extrage și se anhidrizează cu
33 benzen la temperatura de până la 10°C, apoi se tratează soluția benzenică anhidră cu acid
34 clorhidric gazos, la rece, produsul final fiind purificat prin recristalizare dintr-un amestec de
35 etanol și dimetilformamidă.

36 Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unui procedeu de
37 obținere a sărurilor de litiu ale acizilor dimetilaminosulfonil-cloro/alchil-ariloxi-alchil-carboxilici,
38 caracterizate prin acțiune antidepresivă, toxicitate redusă și efecte terapeutice ridicate.

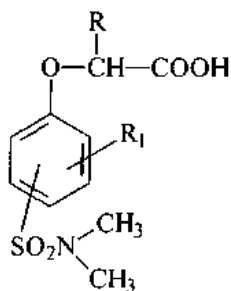
39 Procedeul conform invenției înlătură dezavantajele de mai sus prin aceea că se aduc
40 în contact, în mediu apos, acizii dimetilamidulosulfonil-cloro/alchil-ariloxi-alchil-carboxilici și
41 carbonat sau hidroxid de litiu în raport echimolecular la temperatura de 20...22°C, după care se
42 ridică temperatura la 70°C timp de 60 min, în continuare se adaugă butanol, se distilează
43 azeotrop apa la presiune normală sau la un vid de 250 mm Hg, până la anhidrizarea soluției,
44 când rezultă sărurile anhidre care se separă prin filtrare, rezultând produse pure cu randamente
45 de 96...98%.

46 Prin aplicarea invenției se obțin următoarele avantaje:

47 - obținerea de noi săruri de litiu cu acizii dimetilamidulosulfonil-cloro/alchil-ariloxi-alchil-
carboxilici, caracterizate prin toxicitate redusă și acțiune antidepresivă;

RO 130826 B1

- tehnologie de obținere nepoluantă și ușor de realizat; 1
 - consumul redus de materiale, calitatea superioară a produselor obținute, prețul de cost redus constituie avantajele economice oferite de invenție. 3
- Prin procedeu de sinteză se obțin săruri de litiu cu structura generală



R=H, CH₃, C₂H₅ 5

R₁= o, m, p - Cl 7
o, m, p -CH₃ 9

caracterizate prin acțiune antidepresivă, toxicitate redusă și efecte terapeutice ridicate. 13

Produsele cu această structură generală, obținute prin utilizarea acizilor dimetilamido-sulfonil-cloro/alchil-ariloxi-alchil-carboxilici caracterizați prin lipsa toxicității și acțiune antidepresivă, asigură un efect sinergic cu acțiune antidepresivă a ionilor de litiu, conducând astfel la noi produse cu efecte antidepresive superioare efectului produs numai de ionii de litiu. În acest fel se reduce doza de medicament, se reduc efectele toxice, și crește eficacitatea antidepresivă. 15 17

Se dau în continuare 12 exemple de realizare a procesului de obținere a sărurilor de litiu ale acizilor dimetilamidossulfonil-cloro/alchil-ariloxi-alchil-carboxilici. 19

Exemplul 1 21

Obținerea 2-(2-cloro-4-dimetilaminosulfonil-fenoxi)-propionat de litiu

Într-un reactor de sticlă de 500 ml, prevăzut cu refrigerant, agitator, termometru de control, pâlnie de picurare, montat pe baie electrică având temperatura reglabilă, se introduc 200 ml apă deionizată, peste care se adaugă 29,34 g acid 2-(2-cloro-4-dimetilaminosulfonil-fenoxi)-propionic. Se pornește agitarea și se adaugă în porțiuni 6,69 g carbonat de litiu sau 2,39 g hidroxid litiu anhidru, după care se ridică temperatura la 70°C timp de 60 min, când rezultă o soluție limpede de 2-(2-cloro-4-dimetilaminosulfonil-fenoxi)-propionat de litiu. În continuare se adaugă în reactor 200 ml de n-butanol și se continuă încălzirea distilând azeotropul butanol-apă, cu recircularea butanolului până când temperatura din reactor ajunge la 118°C, moment în care, continuând agitarea, se răcește masa de reacție până la 20...25°C, apoi se filtrează produsul rezultat, se spală pe filtru cu acetonă și se usucă, rezultând 34,3 g (randament 97%) 2-(2-cloro-4-dimetilaminosulfonil-fenoxi)-propionat de litiu. Puritate 99,2%. 23 25 27 29 31 33

Exemplul 2 35

Obținerea 2-(2-metil-4-dimetilaminosulfonil-fenoxi)-propionat de litiu

Sinteza acestei săruri de litiu se realizează prin aceeași tehnologie, prezentată în exemplul 1, utilizând aceleași cantități de apă, butanol și carbonat de litiu sau hidroxid de litiu, și 27,29 g de acid 2-(2-metil-4-dimetilaminosulfonil-fenoxi)-propionic. Rezultă 26,86 g (randament 96%) produs de puritate 99%. 37 39

Exemplul 3 41

Obținerea 2-(4-cloro-2-dimetilaminosulfonil-fenoxi)-propionat de litiu

Sinteza se realizează după tehnica din exemplele 1 și 2, luând în reacție 29,34 g acid 2-(4-cloro-2-dimetilaminosulfonil-fenoxi)-propionic. Rezultă 34,5 g (randament 97,45%) produs pur. 43

Exemplul 4 45

Obținerea 2-(4-metil-2-dimetilaminosulfonil-fenoxi)-propionat de litiu

Se folosesc 27,29 g acid 2-(4-metil-2-dimetilaminosulfonil-fenoxi)-propionic, rezultând 27,02 g (randament 97%) produs pur. 47

RO 130826 B1

1 **Exemplele 5-8**

3 Aplicând tehnologia de sinteză redată în exemplul 1, luând în reacție cantitățile de apă,
butanol și carbonat de litiu sau hidroxid de litiu din exemplele 1 și 2, și adăugând 0,1 moli din
5 acizii 2-cloro/metil-4-dimetilaminosulfonil-fenoxi-acetici sau acizii 2-dimetilaminosulfonil-4-
-cloro/metil-fenoxiacetici, s-au obținut sărurile corespunzătoare de litiu, cu randamente de
97...98% și puritate de 99%.

7 **Exemplele 9-12**

9 Aplicând condițiile din exemplele 1, 2 și 5...8, s-au sintetizat sărurile de litiu ale acizilor
2-(2-cloro/metil-4-dimetilaminosulfonil-fenoxi)-butirici și ale acizilor 2-(4-cloro/metil-2-dimetil-
amino-sulfonil-fenoxi)-butirici cu randamente de 97...98% și puritate de 98,5...99.

RO 130826 B1

Revendicări

1

1. Procedeu de obținere a sărurilor de litiu ale acizilor dimetilaminosulfonil-cloro/achil-ariloxi-alchil-carboxilici, **caracterizat prin aceea că** se aduc în contact, în mediu apos, acizii dimetilamidulosulfonil-cloro/alchil-ariloxi-alchil-carboxilici și carbonat sau hidroxid de litiu în raport echimolecular, la temperatura de 20...22°C, după care se ridică temperatura la 70°C timp de 60 min, în continuare se adaugă butanol, se distilează azeotrop apa la presiune normală sau la un vid de 250 mm Hg, până la anhidrizarea soluției, când rezultă sărurile anhidre care se separă prin filtrare, rezultând produse pure cu randamente de 96...98%. 3 5 7 9
2. Sărurile de litiu ale acizilor dimetilaminosulfonil-cloro/achil-ariloxi-alchil-carboxilici obținute prin procedeul definit în revendicarea 1, cu proprietăți antidepresive, cu toxicitate redusă și biodisponibilitate mare. 11



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 190/2019