



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

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

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

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

(71) Solicitant:

- **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. LAZAR  
NR. 1, BL. GHICA VODA, 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. 1 B, ET. 2, AP. 7, IAȘI,  
IS, RO

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

(57) Rezumat:

Invenția se referă la săruri de litiu cu acțiune anti-depresivă și la un procedeu pentru obținerea acestora. Sărurile de litiu, conform invenției, conțin în aceeași structură acizi dimetilaminosulfonil-cloro-alchil-ariloxi-alchil-carboxilici și ioni de litiu. Procedeu conform invenției constă în aceea că acizii menționați se supun reacției cu carbonat de litiu sau hidroxid de litiu în mediu

após la temperatura de 25...70°C, urmată de separarea produselor formate prin distilarea azeotropă a apei cu butanol, filtrarea și spălarea masei pe filtru cu acetona și uscare.

Revendicări: 2



## NOI SARURI DE LITIU CU ACTIUNE ANTIDEPRESIVA.

Prezenta inventie se refera la noi saruri de litiu cu actiune antidepresiva care contin in structura acizi dimetilaminosulfonil- cloro/alchil -ariloxi-alchil-carboxilici si la un procedeu de obtinere a acestora.

Este cunoscut faptul ca sarurile anorganice de litiu precum carbonatul de litiu si halogenurile de litiu sunt utilizate in terapeurica ca medicamente pentru tratarea starilor depresive si a altor afectiuni ale sistemului nervos central(Gielen,2005)

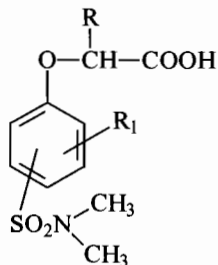
Este cunoscut,de asemeni,faptul ca sarurile de litiu ale unor acizi organici precum citratul de litiu,oroatul de litiu,aspartatul de litiu sunt utilizate in practica medicala pentru tratarea unor afectiuni ale SNC printre care si depresia,maladie ce afecteaza un numar impresionant de bolnavi din intreaga lume(Ina Bach,Otto Kumberger,1990)

Se cunoaste si procedeu 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,orotico,aspartic cu hidroxid de litiu sau carbonat de litiu in solutie apoasa urmata de distilarea azeotropa a apei cu solventi organici precum toluenul,diclorometan, benzen sau xilen si separarea produsului solid rezultat prin filtrare,purificare si uscare.

Sarurile de litiu mentionate mai sus prezinta insa desavantaje majore manifestate printr-o ridicata toxicitate si dozele mari la care se administreaza aceste produse(Pauze,Brooks,2007).Din aceste motive problema medicamentelor pe baza de litiu este de mare actualitate urmarindu-se gasirea suportului pentru ionul de litiu care sa reduca toxicitatea si sa creasca eficienta terapeutica.

Se cunosc de asemeni sarurile de litiu ale acizilor aminosulfonil- cloro-fenoxiacetici si procedeu de obtinere a acestora bazat pe reactia acizilor aminosulfonil- cloro-fenoxiacetici cu metoxid de litiu in mediu de alcool absolute. (Stefanache,Oniscu,2014)

Problema tehnica pe care o rezolva inventia consta in elaborarea unui procedeu de sinteza avantajos si sinteza de noi saruri de litiu, cu structura generala redata mai jos, care se obtin prin utilizarea acizilor dimetilamidulosulfonil-cloro/alchil-ariloxi-alchil-carboxilici si carbonat sau hidroxid de litiu, caracterizate prin actiune antidepresiva, toxicitate redusa si efecte terapeutice ridicate.



R=H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

R<sub>1</sub>= o, m, p - Cl  
o, m, p -CH<sub>3</sub>

Produsele cu aceasta structura generala obtinuti prin utilizarea acizilor dimetilamidulosulfonil-cloro/alchil-ariloxi-alchil-carboxilici caracterizati prin lipsa toxicitatii si actiune antidepresiva (Oniscu 1988),asigura un efect sinergic cu actiune antidepresiva a ionilor de litiu conducand astfel la noi produse cu efecte antidepresive superioare efectului produs numai de ionii de litiu .In acest fel se reduce doza de medicament ,se reduc efectele toxice si creste eficacitatea antidepresiva.

Procedeu conform inventiei,inlatura desavantajele mentionate prin aceea ca se aduc in contact ,

ATM

in mediu apos , acizii dimetilamidosulfonil-cloro/alchil-ariloxi-alchil-carboxilici si carbonat sau hidroxid de litiu in raport echimolecular la temperature de 20-22<sup>0</sup>C,dupa care se ridica temperature la 70<sup>0</sup>C timp de 60 minute.In continuare se adauga butanol , se distila azeotrop apa la presiune normala sau la un vid de 250 mmHg.pana la anhidrizarea solutiei cand rezulta sarurile anhidre care se separa prin filtrare ,rezultand produse pure cu randamente de 96-98%

Avantajele conform inventiei sunt :

- obtinerea de noi saruri de litiu cu acizii dimetilamidosulfonil-cloro/alchil-ariloxi-alchil-carboxilici caracterizate prin toxicitate redusa si actiune antidepresiva
- tehnologie de obtinere nepoluanta si usor de realizat
- consumul redus de materiale,calitatea superioara a produselor obtinute,pretul de cost redus,constituie avantajele economice oferite de inventie.

Se dau in continuare exemple de realizare a procesului de obtinere a sarurilor de litiu ale acizilor dimetilamidosulfonil-cloro/alchil-ariloxi-alchil-carboxilici

#### Exemplul 1.

Obtinerea 2-(2-cloro-4-dimetilaminosulfonil-fenoxi)-propionat de litiu.

Intr-un reactor de sticla de 500 ml prevazut cu refrigerant,agitator,termometru de control, palnie de picurare,montat pe baie electrica cu temperature reglabila,se introduce 200 ml apa deionizata peste care se adauga 29,34 g acid 2-(2-cloro-4-dimetilaminosulfonil-fenoxi)-propionic.Se porneste agitarea si se adauga in portiuni 6,69 g carbonat de litiu sau 2,39 g hidroxid de litiu anhidru,dupa care se ridica temperatura la 70<sup>0</sup>C timp de 60 minute cand rezulta o solutie limpede de 2-(2-cloro-4-dimetilaminosulfonil-fenoxi)-propionat de litiu.In continuare se adauga in reactor 200 ml de n-butanol si se continua incalzirea distiland azeotropul butanol - apa cu recircularea butanolului pana ce temperatura din reactor ajunge la 118<sup>0</sup>C.,moment in care ,continund agitarea,se raceste masa de reactie pana la 20-25<sup>0</sup>C,apoi se filtreaza produsul rezultat,se spala pe filtru cu acetona si se usuca,rezultand 34,3 gr.(Randament 97%) 2-(2-cloro-4-dimetilaminosulfonil-fenoxi)-propionat de litiu. Puritate 99,2%

#### Exemplul 2.

Obtinerea 2-(2-metil-4-dimetilaminosulfonil-fenoxi)-propionat de litiu.

Sinteza acestei sari de litiu se realizeaza prin aceeasi tehnologie ,prezentata in exemplul 1,utilizand aceleasi cantitati de apa, butanol si carbonat de litiu sau hidroxid de litiu si 27,29 g de acid 2-(2-metil-4-dimetilaminosulfonil-fenoxi)-propionic.Rezulta 26.86g(Randament 96%) produs de puritate 99%.

#### Exemplul 3.

Obtinerea 2-(4-cloro-2-dimetilaminosulfonil-fenoxi)-propionat de litiu.

Sinteza se realizeaza dupr tehnica din exemplul 1 sin 2 luand in reactie 29,34 g acid 2-(4-cloro-2-dimetilaminosulfonil-fenoxi)-propionic.Rezulta 34,5 g(Randament 97,45%) produs pur.

#### Exemplul 4.

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

Se folosesc 27.29 g acid 2-(4-metil-2-dimetilaminosulfonil-fenoxi)-propionic rezultand 27,02g(Randament 97%) produs pur.

### Exemplul 5.-8

Aplicand tehnologia de sinteza redada in exemplul 1 si luand in reactie cantitatile de apa, butanpl si carbonal de litiu sau hidroxid de litiu din exemplul 1 si 2 si adaugand o,1 moli din acizii 2-cloro/metil-4-dimetilaminosulfonil-fenoxi-acetici sau acizii 2-dimetilaminosulfonil-4-cloro/metil-fenoxiacetici s-au obtinut sarurile corespunzatoare de litiu cu randamente de 97-98% si puritate de 99%

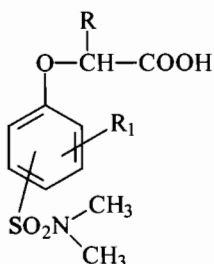
### Exemplul 9-12.

Aplicand conditiile din exemplul 1,2 si 5-8 s-au sintetizat sarurile de litiu ale acizilor 2-(2-cloro/metil -4-dimetilaminosulfonil-fenoxi)-butirici si ale acizilor 2-(4-cloro/metil-2-dimetilaminosulfonil-fenoxi)-butirici cu randamente de 97-98% si puritate de 98,5-99.

*Asst  
Rou*

## NOI SARURI DE LITIU CU ACTIUNE ANTIDEPRESIVA REVENDECARI

1.Sarurile de litiu ale acizilor dimetilaminosulfonil-cloro/achil-ariloxi-alchil-carboxilici cu structura generala prezentata mai jos,



$\text{R}=\text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

$\text{R}_1= \text{o}, \text{m}, \text{p}-\text{Cl}$   
 $\text{o}, \text{m}, \text{p}-\text{CH}_3$

**caracterizate prin aceea ca** reunesc in aceeaasi structura acizii dimetilaminosulfonil-cloro/alchil-ariloxi-alchil carboxilici si ioni de litiu ceea ce le confera proprietati antidepresive cu toxicitate redusa si biodisponibilitate mare.

2.Procedeul de obtinere a sarurilor de litiu ale acizilor dimetilaminosulfonil-cloro/achil-ariloxi-alchil-carboxilici **caracterizat prin aceea ca** acizii mentionati se supun reactiei cu carbonat de litiu sau hidroxid de litiu in mediu apos la temperature de  $25-70^{\circ}\text{C}$  urmata de separarea produselor formate prin distilarea azeotropa a apei cu butanol,filtrarea si spalarea masei cristaline pe filtru cu acetona,uscarea.