



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2016 00044

(22) Data de depozit: 20/01/2016

(41) Data publicării cererii:
30/08/2017 BOPI nr. 8/2017

(71) Solicitant:
• ONISCU CORNELIU, STR. SF. LAZĂR
NR. 1, BL. GHICA VODĂ, SC. 1B, ET. 2, AP. 7,
IASI, IS, RO;
• ȘTEFANACHE ALINA,
STR. TITU MAIORESCU, NR. 24C, BL. H3,
ET. 1, AP. 6, IAȘI, IS, RO;
• MOCANU ANCA MIHAELA,
STR. GRĂDINARI NR. 23, BL. C3, SC. B,
AP. 17, IAȘI, IS, RO;
• CERNĂTESCU CORINA, STR. CIURCHI
NR. 113, BL. F2, SC. D, ET. 2, AP. 2, IAȘI, IS,
RO

(72) Inventatori:
• ONISCU CORNELIU, STR. SF. LAZĂR
NR. 1, BL. GHICA VODĂ, SC. 1B, ET. 2, AP. 7,
IASI, IS, RO;
• ȘTEFANACHE ALINA,
STR. TITU MAIORESCU NR. 24C, BL. H3,
ET. 1, AP. 6, IAȘI, IS, RO;
• MOCANU ANCA MIHAELA,
STR. GRĂDINARI NR. 23, BL. C3, SC. B,
AP. 17, IAȘI, IS, RO;
• CERNĂTESCU CORINA, STR. CIURCHI
NR. 113, BL. F2, SC. D, ET. 2, AP. 2, IAȘI,
IS, RO

(54) NOI PENICILINE DE SEMISINTEZĂ ȘI PROCEDEU
DE OBȚINERE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor peniciline de semisinteză. Procedeu conform invenției constă în aceea că sarea de trietilamină a acidului 6-aminopenicilanic se tratează în mediu de acetonă sau dicloretan cu 4-bis-beta-cloroetil-aminosulfonil-2-R-fenoxiacetil clorură în prezență de NaHCO₃, la temperatura de -15...-12°C, cu perfectare timp de 1 h, prin ridicarea temperaturii până la 0°C, urmată de extracție

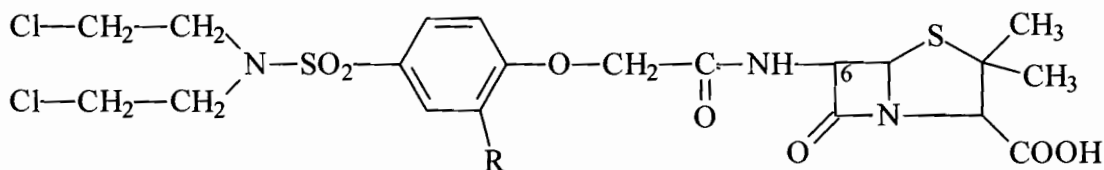
în acetat de butil, după o diluție cu apă, și corectarea pH la 1,9...2, separarea fazei organice, uscare, separare cu acetat sau hexanoat de potasiu sau sodiu, rezultând un produs sub formă de pulbere albă, microcristalină, cu puritate de 99%.

Revendicări: 1



Noi peniciline de semisinteza si procedeu de obtinere.

Prezenta inventie se refera la noi peniciline de semisinteza care contin o grupare bis-beta-cloretil-aminosulfonil in catena laterala din pozitia 6, a sistemului biciclic tiazolidin-beta-lactamic caracteristic penicinelor ,precum si la un procedeu pentru obtinerea acestora.Noile peniciline din prezenta inventie au urmatoarea structura generala:



unde R este un atom de hidrogen, un atom de clor, o grupa metil ,sau metoxil

Se cunosc penicilinele naturale obtinute prin procese de biosinteza (Benzil penicilina sau Penicilina G caractrizata printr-un larg spectru antibacteriana asupra germenilor gram pozitivi dar cu foarte slaba rezistenta in mediu acid si la penicilinaza si Fenoximet penicilina sau Penicilina V caracterizata printr-un spectru mai restrans asupra germenilor gram pozitivi dar rezistenta in mediu acid)

De asemeni se cunoaste o larga serie de peniciline de semisinteza, obtinute prin inlocuirea restului benzil sau fenoximetil,din pozitia 6 a sistemului biciclic tiazolidin -beta -lactamic ,cu alte catene sau prin introducerea de substituenti in nucleul benzilic si fenoximetilic, toate urmarind conservarea spectrului antibacterian al penicinelor naturale dar ofereiondu-le acestora proprietati suplimentare de rezistenta la penicilinaza sau/si rezistenta in mediu acid(Oniscu 1988,Alina Stefanache si col. 2011,Sirinek 2010).Se cunosc si peniciline de semisinteza care contin catena laterala de fenoximetil substituita cu rest de morfolinosulfonil si atom de halogen,o grupa alchil sau alcoxi inferioara(Oniscu si col.1975).Se cunosc si peniciline de semisinteza ce contin catena laterala din pozitia 6 formata din triazolil-aminoacil-peptide studiate in prezent pentru actiuni inhibitoare asupra celulelor canceroase(Patricia Cornier 2014,Banerjee 2013).

(Handwritten signature)

Sunt cunoscute si procedee de obtinere a penicinelor de semisinteza, care se realizeaza ,in general, prin acilarea acidului 6-aminopenicilanic(6-AP) cu componente care constituie catena laterala din pozitia 6 a sistemului biciclic al penicinelor ,specifice fiecarui tip de penicilina semisintetica, provenite din cloruri acide, anhidride mixte sau cu acizi organici in prezenta de dicitohexilcarbodiimida, in mediu de solvent organic inert, folosind acceptori de acid clorhidric precum saruri alcaline sau trietilamina, la temperaturi cuprinse intre $+5^{\circ}\text{C}$ si -30°C cu perfectarea reactiei de acilare la $15-20^{\circ}\text{C}$ urmata de separarea penicilinei de semisinteza din masa re reactie prin acidulare, extractie cu un solvent ,transformare in sare de sodiu sau potasiu si cristalizare (Oniscu 1978)

Desavantajul acestor procedee consta in inactivarea partiala a acidului 6-aminopenicilanic in mediu alcalin si formarea de emulsii stabile in procesul de extractie acida favorizandu-se astfel dezactivarea penicinelor sintetizate si obtinerea de produse impure care necesita metode laborioase de purificare.

Penicilinele de semisinteza, conform inventiei, extind gama penicinelor cu structura chimica specifica si se caracterizeaza prin aceea ca s-a introdus in pozitia 6 a sistemului biciclic o catena fenoxiacetil substituit in pozitia para cu bis-beta-cloretil-aminosulfonil si in pozitia orto cu atom de clor, grupa metil ,grupa metoxil. Aceste grupari confera noilor peniciline, pe langa activitate antimicrobiana datorata sistemului biciclic tiazolidin-beta-lactamic, rezistenta in mediu acid si mediu bazic si efecte de inhibare a procesului de proliferare a celulelor canceroase (datorat proprietatilor alchilante ale gruparii bis-beta-cloretil)

Procedeele de obtinere a noilor peniciline, conform inventiei, elimina desavantajele mentionate, prin aceea ca sarea de trietilamina a acidului 6-aminopenicilanic se trateaza , in mediu de acetona anhidra sau diclorometan, de preferinta acetona, cu bis-beta-cloretil-aminosulfonil-R-fenoxiacetil-clorura , in prezenta de NaHCO_3 ca acceptor de acid clorhidric, la temperaturi cuprinse intre -5°C si -20°C cu perfectare timp de 1-1,5 ore la temperatura de $10-15^{\circ}\text{C}$. In final masa re reactie se raceste la 0°C apoi se adauga ,sub agitare, acetat de butil, apa

A. Oniscu

si acid clorhidric concentratie 2-3% pana la pH=1,9-2,0. Amestecul obtinut se lasa in repaus pentru separarea fazelor, apoi se separa faza organica, care dupa spalare cu apa si anhidrizare se trateaza cu acetat de sodiu anhidru, acetat de potasiu anhidru sau hexanouat de sodiu sau potasiu si acetona cand precipita noile peniciline sub forma de saruri.

Procedeeul, conform inventiei, prezinta urmatoarele avantaje:

- se evita descompunerea acidului 6-amino-penicilanic in timpul reactiei de acilare
- se evita formarea emulsiilor stabile in procesul de extractie acida
- se obtin produse pure, nemaifiind nevoie de alte procese de purificare ulterioara.

Obtinerea noilor peniciline prin procedeul conform inventiei se realizeaza practic in doua etape si anume o prima etapa in care se obtine clorura acida specifica, iar in etapa a doua are loc acilarea acidului 6-amin-penicilanic cu clorura acida urmata de separarea din masa de reactie, prin extractie selectiva, a penicilinei sintetizate.

Se da mai jos un exemplu de realizare a procedeeului conform inventiei

a). Obtinerea 2-cloro-4-bis beta-cloro -etilaminosulfonil -fenoxiacetil-clorura

Intr-un balon cu trei gaturi de 250 ml. prevazut cu refrigerent ascendent, palnie de picurare si termometru se introduc 50 ml benzen anhidru peste care se adauga 0,02 moli (7,49 g) acid 2-cloro-4-dietanolaminosulfonil-fenoxiacetic apoi se incalzeste treptat masa de reactie, pe baie de apa pana la 80°C, temperatura la care acidul este dizolvat si se incepe adaugarea in picaturi a 0,09 moli (6,54 ml) clorura de tionil proaspat distilata. Dupa terminarea adaugarii clorurii de tionil, masa de reactie se mentine la reflux timp de 2,5-3 ore, cu absorbtia continua a gazelor degajate, dupa care se raceste la 30°C si se distila, la presiune redusa (50-60 mm Hg) clorura de tionol in exces impreuna cu benzenul. Dupa terminarea distilarii se adauga in balon o noua cantitate de benzen care apoi se distila sub vid. Aceasta operatie se mai repeta de 2 ori dupa care continutul din balon format exclusiv din bis- beta- cloro- etil-aminosulfonil -clorofenoxiacetil-clorura se raceste la 20-25°C, se dizolva in 50 ml acetona anhidra, iar solutia clorurii acide in

1 - Orin

acetona se raceste la -10°C si se foloseste ca atarte in procesul de acilare a acidului 6-amino-penicilanic

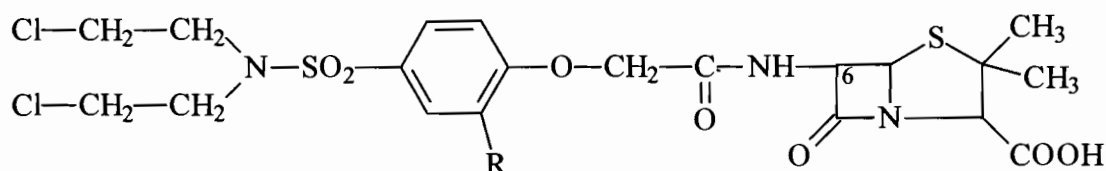
In paralel intr-un vas de reactie 500ml prevazut cu agitator, palnie de picurare si termometru montat intr-un termostat de racire-incalzire se introduc 50 ml acetona anhidra peste care se adauga 0,02 moli (4,04gr) acid 6-amino-penicilanic si 0,02 moli (2,02 gr) trietilamina si se agita pana la obtinerea unei solutii clare. In continuare se adauga 0,02 moli NaHCO_3 si sub agitare se raceste masa de reactie pana la -15°C . La aceasta temperatura incepe adaugarea in picaturi a solutiei de clorura acida obtinuta mai sus, mentinand temperatura intre -15°C si -12°C pe toata perioada adaugarii solutiei acetone de clorura acida. Dupa adaugarea clorurii acide masa reactie se mentine la aceasta temperatura sub agitare timp de 1 ora (pentru perfectarea reactiei) apoi se opreste racirea si se incalzeste lent ($+2-3^{\circ}\text{C}$) pe minut pana 0°C cand pH - masei de reactie este 157. La aceasta temperatura se adauga, sub agitare, in masa de reactie, 50 ml acetat de butil, 120 ml apa si solutie de acid clorhidric 2-3% pana ce pH-ul atinge valoarea 1,9-2. Se lasa in repaus 5 minute dupa care se separa faza organica care contine penicilina dorita, se spala de 2-3 ori cu apa dedurizata si se anhidrizeaza pe site moleculare sau sulfat de magneziu anhidru. Din solutia anhidra se separa penicilina sub forma de sare de potasiu prin tratare cu acetat de potasiu anhidru, sau hexanoat de potasiu si adaus de 50 ml acetona anhidra cand precipita la racire produsul sub forma de cristale, care se filtreaza, se spala pe filtru de 2-3 ori 35-40 ml acetona. Produsul se prezinta in final sub forma de pulbere alba, microcristalina, cu gust amar. Din analize spectrale in IR, RMN si Spectru de masa a rezultat ca puritatea este 99-100%, randamentul fata de acidul 6-aminopenicilanic este de 92%.

Aplicand procedeul prezentat s-au obtinut si celelalte noi peniciline in care clorul din ciclul fenoximetilic este inlocuit cu atomul de hidrogen, gruparea metil si gruparea metoxil.

J. Owiz

R e v e n d i c a r i

1. Penicilinele de semisinteza caracterizate prin aceea ca au urmatoarea structura chimica generala:



in care R este un atom de hidrogen, atom de clor ,o grupa metil ,o grupa metoxil, fiind substante solide, sub forma de pulbri microcristaline, solide, solubile in apa.

2. Procedul de obtinere a penicinelor de semisinteza conform revendicarii 1, caracterizat prin aceea ca ,sarea de trietilamina a acidului 6-aminopenicilanic se trateaza in mediu de acetona sau dicloretan cu 4-bis-beta-cloroetil-aminosulfonil-2-R -fenoxiacetil-clorura in prezenta NaHCO_3 la temperatura -15°C pana la -12°C cu perfectare timp de 1 ora prin ridicarea temperaturii pana la 0°C , urmata de extractie in acetat de butil, dupa o dilutie cu apa si corectarea pH-ului la 1,9-2, separarea fazei organice, uscare, separare cu acetat sau hexanoat de potasiu dsau sodiu.

P. D. D. D.