



(12)

BREVET DE INVENȚIE

- (21) Nr. cerere: **a 2016 00044**
- (22) Data de depozit: **20/01/2016**
- (45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/10/2023** BOPI nr. **10/2023**

- (41) Data publicării cererii:
30/08/2017 BOPI nr. **8/2017**
- (73) Titular:
- **ONISCU CORNELIU**, STR SF. LAZĂR NR. 1, BL GHICA VODĂ, SC 1B, ET 2, AP 7, IAȘI, 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

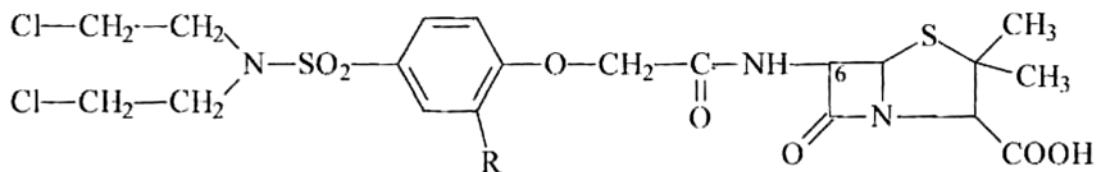
- (72) Inventatori:
- **ONISCU CORNELIU**, STR. SF. LAZĂR NR.1, BL.GHICA VODĂ, SC.1B, ET.2, AP.7, IAȘI, IS, RO;
 - **ȘTEFANACHE ALINA**, STR.TITU MAIORESCU NR.24C, BL.H3, ET.1, AP.6, IAȘI, IS, RO;
 - **MOCANU ANCA MIHAELA**, STR.GRĂDINARI NR.23, BL.C3, SC.B, AP.17, IAȘI, IS, RO;
 - **CERNĂTESCU CORINA**, STR. CIURCHI NR. 113, BL. F2, SC. D, ET. 2, AP. 2, IAȘI, IS, RO
- (56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 53225

(54) **PROCEDEU DE OBȚINERE A UNOR PENICILINE DE SEMISINTEZĂ**



RO 132076 B1

1 Invenția se referă la un procedeu pentru obținerea penicilinelor de semisinteză care
2 conțin o grupare bis-beta-cloretil-aminosulfonil în catena laterală din poziția 6, a sistemului
3 biciclic tiazolidin-beta-lactamic caracteristic penicilinelor. Penicilinele conform invenției sunt
4 reprezentate de următoarea formulă structurală generală:



11 în care R este un atom de hidrogen, un atom de clor, o grupă metil sau metoxi.

12 Se cunosc penicilinele naturale obținute prin procese de biosinteză, de exemplu,
13 benzil penicilina sau Penicilina G caracterizată printr-un larg spectru antibacterian asupra
14 germenilor gram pozitivi dar cu foarte slabă rezistență în mediu acid și la penicilinaza și
15 fenoximet penicilina sau Penicilina V caracterizată printr-un spectru mai restrâns asupra
16 germenilor gram pozitivi dar rezistentă în mediu acid.

17 De asemenea se cunoaște o largă serie de peniciline de semisinteză, descrise în
18 Oniscu 1988, Alina Ștefănașe și colab. 2011, Sirinek 2010, obținute prin înlocuirea restului
19 benzil sau fenoximetil, din poziția 6 a sistemului biciclic tiazolidin-beta-lactamic, cu alte
20 catene sau prin introducerea de substituenți în nucleul benzilic și fenoximetilic, toate
21 urmărind conservarea spectrului antibacterian al penicilinelor naturale dar oferindu-le
22 acestora proprietăți suplimentare de rezistență la penicilinază și/sau rezistență în mediu acid.
23 Se cunosc și peniciline de semisinteză care conțin catena laterală de fenoximetil substituită
24 cu rest de morfolinosulfonil și atom de halogen, o grupă alchil sau alcoxi inferioară, descrise
25 de Oniscu și colab., 1975. Se cunosc și peniciline de semisinteză ce conțin catena laterală
26 din poziția 6 formată din triazolil-aminoacil-peptide studiate în prezent pentru acțiuni
27 inhibitoare asupra celulelor canceroase - Patricia Cornier 2014, Banerjee, 2013.

28 Sunt cunoscute și procedee de obținere a penicilinelor de semisinteză, care se
29 realizează, în general, prin acilarea acidului 6-aminopenicilanic (6-AP) cu componente care
30 constituie catena laterală din poziția 6 a sistemului biciclic al penicilinelor specifice fiecărui
31 tip de penicilină semisintetică, provenite din cloruri acide, anhidride mixte sau cu acizi
32 organici în prezență de dicitlohexil-carbodiimidă, în mediu de solvent organic inert, folosind
33 acceptori de acid clorhidric precum săruri alcaline sau trietilamina, la temperaturi cuprinse
34 între +5°C și -30°C cu perfectarea reacției de acilare la 15-20°C urmată de separarea
35 penicilinei de semisinteză din masa re reacție prin acidulare, extracție cu un solvent,
36 transformare în sare de sodiu sau potasiu și cristalizare (Oniscu 1978).

37 Dezavantajul acestor procedee constă în inactivarea parțială a acidului 6-
38 aminopenicilanic în mediu alcalin și formarea de emulsii stabile în procesul de extracție acidă
39 favorizându-se astfel dezactivarea penicilinelor sintetizate și obținerea de produse impure
40 care necesită metode laborioase de purificare.

41 Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în obținerea, printr-un procedeu
42 simplu și eficient, a unor peniciline de semisinteză cu stabilitate crescută în mediu acid și
43 bazic pentru evitarea inactivării acestora și efecte îmbunătățite de inhibare a proliferării
44 celulelor canceroase.

45 Procedeul de obținere a noilor peniciline, conform invenției, elimină dezavantajele
46 menționate, prin aceea că sarea de trietilamină a acidului 6-amino-penicilanic se tratează,
47 în mediu de acetonă anhidră sau diclormetan, de preferință acetonă, cu bis-beta-cloretil-
48 aminosulfonil-R-fenoxiacetil-clorură, în prezență de NaHCO₃ ca acceptor de acid clorhidric,

RO 132076 B1

la temperaturi cuprinse între -5°C și -20°C cu perfectare timp de 1-1,5 h la temperatura de 10-15°C. În final masa reacție se răcește la 0°C apoi se adaugă, sub agitare, acetat de butil, apă și acid clorhidric de concentrație 2-3% până la pH = 1,9-2,0. Amestecul obținut se lasă în repaus pentru separarea fazelor, apoi se separă faza organică, care după spălare cu apă și anhidrizare se tratează cu acetat de sodiu anhidru, acetat de potasiu anhidru sau hexanoat de sodiu sau potasiu și acetonă când precipită noile peniciline sub formă de săruri.	1
Procedeul, conform invenției, prezintă următoarele avantaje:	7
- se evită descompunerea acidului 6-amino-penicilanic în timpul reacției de acilare;	
- se evită formarea emulsiilor stabile în procesul de extracție acidă;	9
- se obțin produse pure, nemaifiind nevoie alte procese de purificare ulterioară.	
Obținerea noilor peniciline prin procedeul conform invenției se realizează practic în două etape și anume o primă etapă în care se obține clorura acidă specifică, iar în etapa a doua are loc acilarea acidului 6-amin-penicilanic cu clorura acidă urmată de separarea din masa de reacție, prin extracție selectivă, a penicilinei sintetizate.	11
Penicilinele de semisinteză obținute au în poziția 6 a sistemului biciclic o catenă fenoxiacetil substituit în poziția para cu bis-beta-cloretile-aminosulfonil și în poziția orto cu un atom de clor, o grupare metil sau o grupare metoxi. Aceste grupări conferă noilor peniciline, pe lângă activitate antimicrobiană datorată sistemului biciclic tiazolidin-beta-lactamic, rezistență în mediu acid și mediu bazic și efecte de inhibare a procesului de proliferare a celulelor canceroase (datorat proprietăților alchilante ale grupării bis-beta-cloretile).	13
Se dă mai jos un exemplu de realizare a procedurii conform invenției.	15
Exemplu	17
<i>Obținerea 2-cloro-4-bis beta-cloro-etilaminosulfonil-fenoxiacetil-clorurii</i>	19
Într-un balon cu trei gâturi de 250 ml prevăzut cu refrigerent ascendent, pâlnie de picurare și termometru se introduc 50 ml benzen anhidru peste care se adaugă 0,02 moli (7,49 g) acid 2-cloro-4-dietanolaminosulfonil-fenoxiacetic apoi se încălzește treptat masa de reacție, pe baie de apă până la la 80°C, temperatura la care acidul este dizolvat și se începe adăugarea în picături a 0,09 moli (6,54 ml) clorură de tionil proaspăt distilată. După terminarea adăugării clorurii de tionil, masa de reacție se menține la reflux timp de 2,5-3 h, cu absorbția continuă a gazelor degajate, după care se răcește la 30°C și se distilă, la presiune redusă (50-60 mm Hg) clorura de tionol în exces împreună cu benzenul. După terminarea distilării se adaugă în balon o nouă cantitate de benzen care apoi se distilă sub vid. Această operație se mai repetă de 2 ori după care conținutul din balon format exclusiv din bis-β-cloro-etil-aminosulfonil -clorofenoxiacetil-clorură se răcește la 20-25°C, se dizolvă în 50 ml acetonă anhidră, iar soluția clorurii acide în acetonă se răcește la -10°C și se folosește ca atare în procesul de acilare a acidului 6-amino-penicilanic.	21
În paralel într-un vas de reacție 500 ml prevăzut cu agitator, pâlnie de picurare și termometru montat într-un termostat de răcire-încălzire se introduc 50 ml acetonă anhidră peste care se adaugă 0,02 moli (4,04 g) acid 6-amino-penicilanic și 0,02 moli (2,02 g trietilamină și se agită până la obținerea unei soluții clare. În continuare se adaugă 0,02 moli NaHCO ₃ și sub agitare se răcește masa de reacție până la -15°C. La această temperatură începe adăugarea în picături a soluției de clorură acidă obținută mai sus, menținând temperatura între -15°C și -12°C pe toata perioada adăugării soluției acetone de clorură acidă. După adăugarea clorurii acide masa de reacție se menține la această temperatură sub agitare timp de 1 h (pentru perfectarea reacției) apoi se oprește răcirea și se încălzește lent cu 2-3°C pe minut până 0°C când pH-ul masei de reacție este 1,9...2. La această temperatură se adaugă, sub agitare, în masa de reacție, 50 ml acetat de butil, 120 ml apă și soluție de acid clorhidric 2-3% până ce pH-ul atinge valoarea 1,9-2. Se lasă în repaus 5 min	23
	25
	27
	29
	31
	33
	35
	37
	39
	41
	43
	45
	47

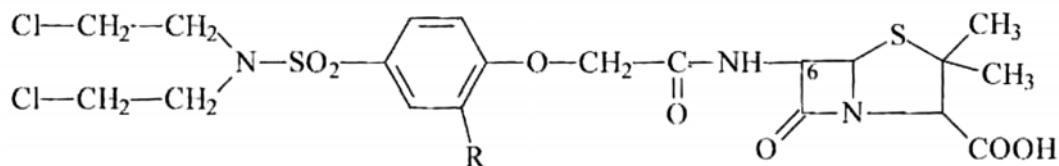
RO 132076 B1

- 1 după care se separă faza organică care conține penicilina dorită, se spală de 2-3 ori cu apă
dedurizată și se anhidrizează pe site moleculare sau sulfat de magneziu anhidru. Din soluția
3 anhidră se separă penicilina sub formă de sare de potasiu prin tratare cu acetat de potasiu
anhidru, sau hexanoat de potasiu și adaus de 50 ml acetonă anhidră când precipită la răcire
5 produsul sub formă de cristale, care se filtrează, se spală pe filtru de 2-3 ori 35-40 ml
acetonă. Produsul se prezintă în final sub formă de pulbere albă, microcristalină, cu gust
7 amar. Din analize spectrale în IR, RMN și spectru de masă a rezultat că puritatea este 99-
100%, randamentul față de acidul 6-aminopenicilanic este de 92%.
- 9 Aplicând procedeul prezentat s-au obținut și celelalte noi peniciline în care clorul din
ciclul fenoximetilic este înlocuit cu atomul de hidrogen, gruparea metil sau gruparea metoxi.

RO 132076 B1

Revendicare

Procedeu de obținere a penicilinelor de semisinteză cu formula structurală generală:



în care R este hidrogen, clor, metil sau metoxi, **caracterizat prin 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 prezența NaHCO₃ la temperatura -15°C până la -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-ului la 1,9-2, separarea fazei organice, uscare, separare cu acetat sau hexanoat de potasiu sau sodiu.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 397/2023