



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 00948**

(22) Data de depozit: **26/09/2011**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29/11/2016** BOPI nr. **11/2016**

(41) Data publicării cererii:
30/12/2013 BOPI nr. **12/2013**

(73) Titular:

• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE
CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF,
CALEA VITAN NR.112, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:

• **PINTILIE LUCIA, STR.VORONEȚ NR.14,
BL.D 8, SC.3, ET.1, AP.36, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **NIȚĂ SULTANA, STR.BĂRBAT VOIEVOD
NR.21, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**

• **PANTELI IRINA MINERVA,
STR.SPĂTARUL NICOLAE MILESCU
NR.46-48, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **ONISCU CORNELIU, STR.SF.LAZĂR
NR.1, BL.GHICA VODĂ, SC.1 B, ET.2, AP.7,
IAȘI, IS, RO;**
• **ROBU TEODOR, ȘOS. PĂCURARI NR. 79,
BL. 476, ET. 4, AP. 5, IAȘI, IS, RO;**
• **TROFIN ALINA, ȘOS. ARCU NR. 53-55,
BL. T12, SC. A, ET. 2, AP. 11, IAȘI, IS, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:

**EP 0558062 B1; EP 2066643 B1;
RO 109646 B1**

(54)

DERIVAȚI AI ACIDULUI PARA-CLORO-ORTO-SULFONAMIDO-FENOXIACETIC

Examinator: ing. MIHĂILESCU CĂTALINA

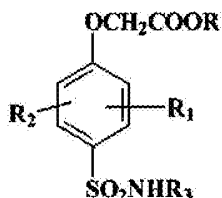


Orice persoană are dreptul să formuleze în scris și motivat,
la OSIM, o cerere de revocare a brevetului de invenție, în
termen de 6 luni de la publicarea mențiunii hotărârii de
acordare a acesteia.

RO 129088 B1

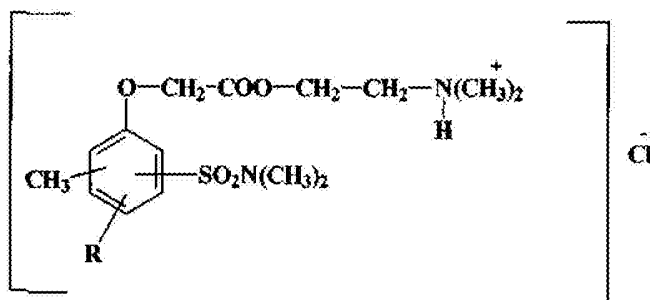
Invenția se referă la derivați ai acidului *para*-cloro-*orto*-sulfonamido-fenoxiacetic și la un procedeu de preparare a acestora, utilizați ca intermediari în sinteza unor compuși cu activitate antimicrobiană, în sinteza unor produse chimice caracterizate prin efect erbicid sau regulator de creștere și auxinic, sau ca intermediari în sinteza unor compuși cu acțiune stimulatorie asupra sistemului nervos central.

Se cunosc, din brevetul RO 109646, săruri ale acizilor fenoxi acetici sulfonamidați, compuși cu proprietăți biologice valoroase, ca stimulatori de creștere la plante:

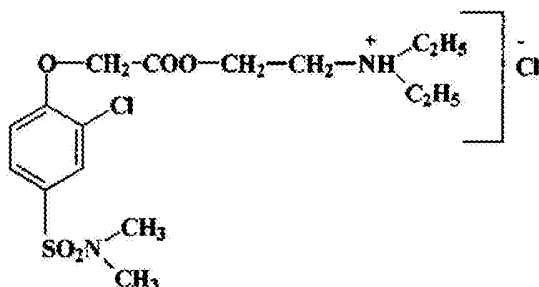


În care: R reprezintă ioni de litiu, sodiu, potasiu, amoniu, magneziu, R_1 , R_2 reprezintă un atom de hidrogen, un atom de clor sau un radical metil în pozițiile *orto*, *meta* sau *para*, R_3 reprezintă un atom de hidrogen sau ioni de litiu, sodiu sau potasiu, dar și un procedeu de obținere a sărurilor acizilor fenoxiacetici sulfonamidați, care constă în tratarea acizilor fenoxiacetici sulfonamidați cu sărurile anorganice corespunzătoare, în mediu de alcool, sau prin tratarea acestora cu soluțiile concentrate ale hidroxizilor corespunzători, în mediu de solvent organic.

Din brevetul RO 77264 se cunosc, de asemenea, acizii fenoxiacetici sulfonamidați, precum și sărurile, esterii, amidele și hidrazidele lor, care au prezentat activitate biologică ridicată.



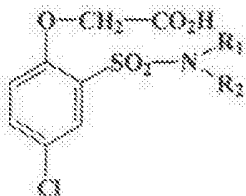
Esterul dietilaminoetilic al acidului 2-cloro-4-dimetilamido-sulfonil-fenoxiacetic, utilizat ca produs medicamentos, cu acțiune stimulatorie asupra sistemului nervos central, datorită efectului neurotropic, este descris în RO 103317.



Brevetul EP 0558062 B1 descrie derivați netoxici ai acidului fenoxiacetic, între care se regăsesc și derivați sulfonamid-fenoxiacetici și compoziții farmaceutice care îi conțin. De asemenea, brevetul EP 2066643 B1 descrie compuși piridazin-4-il-metil-sulfonamidici și compoziții agricole care îi conțin, fiind utilizați drept fungicide pentru tratarea semințelor.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în identificarea unor derivați din clasa compușilor sulfonamido-fenoxiacetici, utilizați în sinteza unor produse chimice care să asigure efecte cel puțin similare cu ale compușilor cunoscuți la utilizarea lor ca erbicide sau regulatori de creștere și auxinici, sau drept compuși cu acțiuni stimulative asupra sistemului nervos central, sau a unor compuși cu acțiuni antimicrobiană, în condiții de toxicitate minimă.

Derivații acidului *p*-clor-*o*-sulfonamido-fenoxiacetic, conform invenției, înlătură dezavantajele menționate prin aceea că sunt reprezentați prin formula structurală generală:



În care R_1 , R_2 reprezintă un heterociclu: piperidina nesubstituită sau substituită cu o grupare alchil inferioară.

Într-o variantă preferată, derivatul acidului *p*-cloro-*o*-sulfonamido-fenoxiacetic este acidul 2-[(4'-metil-piperidino)-sulfonil]-4-cloro-fenoxiacetic.

Într-o altă variantă preferată a invenției, derivatul acidului *p*-cloro-*o*-sulfonamido-fenoxiacetic este acidul 2-(piperidino-sulfonil)-4-cloro-fenoxiacetic.

Sulfonamidele constituie astăzi o clasă importantă de produse chimice, caracterizate prin efect erbicid sau regulator de creștere și auxinic, prin lipsa toxicității pentru om, animale, albine, pești, și prin aceea că sunt biodegradabile. Caracteristica principală a sulfonamidelor o reprezintă faptul că introducerea grupei sulfonamido într-un nucleu aromatic sau heterociclic determină o scădere pronunțată a toxicității produselor și, în corelare cu substituenții existenți în aceste nuclee, determină gama largă de acțiuni biologice. De exemplu, este cunoscut faptul că derivații sulfonamidați ai acizilor clor fenoxiacetici acționează favorabil asupra sistemului imunitar prin acțiuni pozitive asupra peroxidazelor și limfocitelor T (Oniscu C., **Chimia și tehnologia medicamentelor**, Ed. Tehnică, București, 1988).

Procedeul de obținere a compușilor conform invenției este reprezentat prin schema de reacții 1, schemă ce implică următoarele faze:

- faza de obținere a acizilor *para*-cloro-fenoxiacetici (2), prin condensarea fenolatului de sodiu cu sarea de sodiu a acidului monocloroacetic, urmată de acidulare cu acid sulfuric;

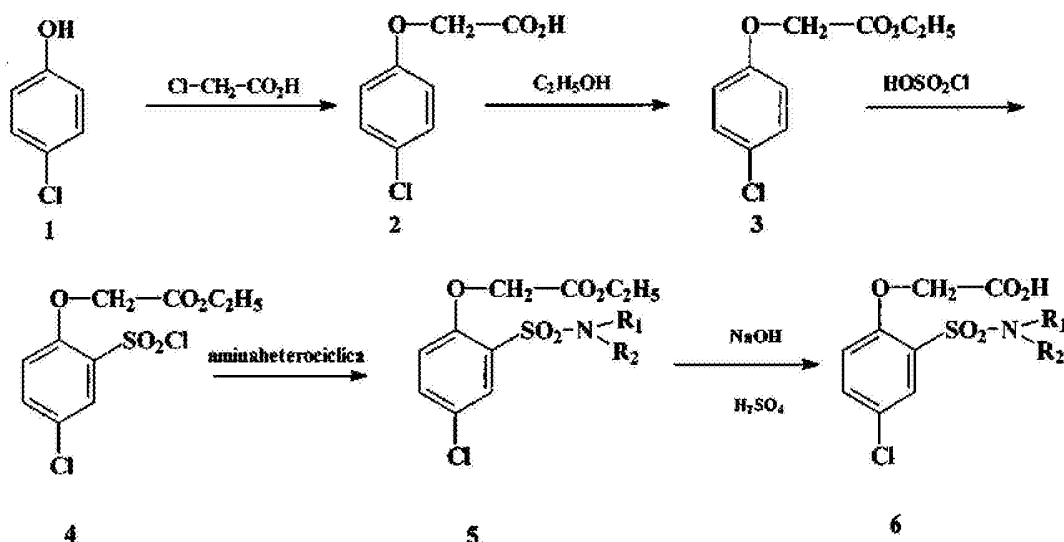
- faza de esterificare a acizilor *para*-cloro-fenoxiacetici (2), în cataliză acidă;

- faza de clorosulfonare a esterilor (3);

- faza de condensare cu heterocicli, cu generarea esterilor sulfonamidați (5);

- faza de hidroliză a esterilor sulfonamidați (5).

Schema 1



Prin aplicarea invenției se obțin următoarele avantaje:

- randamente ridicate și puritate corespunzătoare a compușilor obținuți printr-o tehnologie curată și ușor accesibilă;

- derivații conform invenției au o toxicitate redusă, fără acțiune poluantă asupra mediului;

- derivații acidului *p*-clor-*o*-sulfonamido-fenoxiacetic obținuți pot fi folosiți ca intermediari pentru sinteza unor compuși cu utilizări în diferite domenii: în agricultură, ca erbicide sau regulatori de creștere și auxinic, în medicină, ca stimulatori ai sistemului nervos central, sau a unor compuși cu activitate antimicrobiană.

Invenția este ilustrată în continuare prin 7 exemple nelimitative.

Exemplul 1

Sinteza acidului *para*-cloro-fenoxiacetic

0,5 moli (64,28 g) *para*-cloro-fenol se dizolvă în 120 ml NaOH 20%, după care se adaugă 0,7 moli (66,15 g) acid monocloracetic, dizolvați în 145 ml apă. Se agită masa de reacție și se controlează pH-ul soluției, care trebuie să rămână în intervalul 8,5...9,0 pe tot timpul regimului de reacție. Masa de reacție se menține la reflux timp de 3 h, după care se răcește la 20°C, se acidulează cu acid sulfuric 50%. Precipitatul format se filtrează, se spală cu apă și se usucă. Se obține acid *para*-clorofenoxi acetic: p. t. 157,5...159°C, randament 90%.

$C_8H_7ClO_3$: M = 186,5933 g/mol.

Valori teoretice: C: 51,50% H: 3,78% Cl: 19,00%.

Valori găsite: C: 51,23% H: 3,65% Cl: 18,86%.

FT-IR (ATR în solid, $v\text{ cm}^{-1}$): 3040 CH aromatic, 1619, 1595, 1487 C=C nucleu fenilic, 1115, 1086, 1022 CH fenilic, 796 fenil *para*-substituit 1269 C-O (fenolic), 1274, 1576, 1731, 1702, 1427, 1230, 930 COOH, 1450 CH₂ adiacent grupei COOH, 631 C-Cl

Exemplul 2

Sinteza esterului etilic al acidului *para*-cloro-fenoxiacetic

Esterificarea acidului *para*-cloro-fenoxi acetic cu alcool etilic se realizează în cataliză acidă omogenă, utilizând un raport molar alcool:acid organic de 1:10 la reflux, timp de 3 h. Un amestec format din acid *para*-cloro-fenoxi acetic (0,5 moli, 93,3 g), alcool etilic (143 ml,) acid sulfuric concentrat (0,5% față de cantitatea de alcool), se încălzește sub agitare și

încălzire la reflux, timp de 3 h. La finalul regimului, amestecul de reacție se distilează la vid, pentru îndepărtarea alcoolului etilic în exces. Peste reziduul de la distilare se adaugă o soluție de NaOH 1N (până la pH bazic), după care se filtrează și se spală cu apă. Se obține ester etilic al acidului *para*-cloro-fenoxi acetic: p. t. 49...50,1°C; p. f. 140...143 °C (p = 15...18 mm Hg), randament 97%.

$C_{10}H_{11}ClO_3$: M = 214,6469 g/mol.

Valori teoretice: C: 55,96% H: 5,16% Cl: 16,52%.

Valori găsite: C: 56,03% H: 4,95% Cl: 16,42%.

FT-IR (ATR în solid, $v\text{ cm}^{-1}$): 3062 CH nucleu fenilic 1683,1595,1483 C=C nucleu fenilic, 1110, 1096, 1022 CH nucleu fenilic, 786 fenil *para*-substituit, 1281 C-O (fenolic), 1742, 1389, 1213 COOR, 1447 CH_2 adiacent grupei COOR, 631 C-Cl.

Exemplul 3

Sinteza esterului etilic al acidului 2-clorosulfonil 4-cloro-fenoxiacetic

Esterul etilic al acidului *para*-cloro-fenoxi acetic obținut a fost supus reacției de cloro-sulfonare prin tratare cu acid clorsulfonic. Reacția se va realiza cu un exces de acid clorsulfonic, folosind un raport molar acid clorsulfonic:ester fenoxiacetic de 7:1. Peste o soluție de ester etilic al acidului *para*-cloro-fenoxi acetic, cântărind 0,09 moli (19,32 g), în 200 ml cloroform, răcită la 0°C, se introduc 0,63 moli (42,2 ml) acid clorsulfonic, astfel încât temperatura din masa de reacție să nu depășească 5...6°C. După adăugarea acidului clorsulfonic, se continuă agitarea la rece timp de 30 min, apoi se ridică treptat temperatura masei de reacție până la 35°C, și se menține la această temperatură timp de 2 h. În final masa de reacție se toarnă peste 200 g amestec (gheață + apă). Se separă stratul cloroformic. Se mai extrage de 2 ori cu cloroform stratul apos. Soluțiile organice reunite se spală cu apă, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru și se concentrează la vid. Produsul brut obținut se recristalizează din alcool etilic. Se obține esterul etilic al acidului 2-clorosulfonil 4-cloro-fenoxi: p. t. 74,1...74,7°C, randament 50%.

$C_{10}H_{10}Cl_2SO_5$: MN = 313,15 g/mol.

Valori teoretice: C: 38,35% H: 3,22% Cl: 22,64% S: 10,24%.

Valori găsite: C: 38,88% H: 3,09% Cl: 22,18% S: 10,16%.

FT-IR (ATR în solid, $v\text{ cm}^{-1}$): benzi specifice substituției 1,2,4 din nucleul aromatic sulfoclorurat la 830 cm^{-1} și 885 cm^{-1} ; benzi specifice vibrației simetrice, respectiv, asimetrice a grupării SO_2 din funcția clorosulfonamică la 1171 cm^{-1} , respectiv, la 13765 cm^{-1} .

Exemplul 4

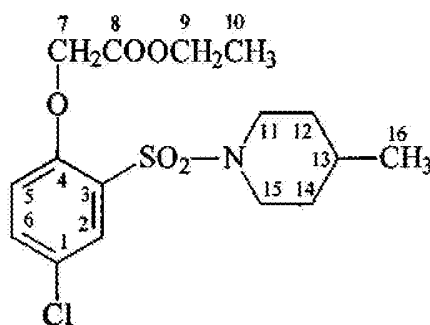
Sinteza 2-[(4'-metil-piperidino)-sulfonil]-4-cloro-fenoxi acetatului de etil

Peste o soluție formată din ester etilic al acidului 2-clorosulfonil-4-cloro-fenoxi acetic cântărind 0,01 moli, 3,13 g, în 40 ml diclormetan, răcită pe gheață la 0°C, se adaugă 0,04 moli (3,97 g, 4,82 ml) 4-metil-piperidina. Masa de reacție se agită la 0°C timp de 2 h, după care se ridică temperatura la 30°C și se mai agită în continuare la aceeași temperatură, timp de 2 h. La sfârșitul regimului, masa de reacție se toarnă peste 100 ml apă. Stratul apos separat se mai extrage de 2 ori cu diclormetan. Soluțiile organice reunite se spală cu apă, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru și se concentrează la rotavapor. Produsul brut se purifică din alcool etilic, când se obține 2-[(4'-metil-piperidino)-sulfonil]-4-cloro-fenoxi acetat de etil: p. t. 86...86,9°C, randament 55%.

$C_{16}H_{22}ClNSO_5$ M = 375,8648 g/mol.

Valori teoretice: C: 51,13% H: 5,90% Cl: 9,43% N: 3,73% S: 8,53%.

Valori găsite: C: 51,39% H: 5,60% Cl: 9,48% N: 4,00% S: 8,71%.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm, JHz): 7,91 (d, 1H, H-2, 2,6); 7,42 (dd, 1H, H-6, 2,6, 8,9); 6,82 (d, 1H, H-5, 8,9); 4,72 (s, 2H, H-7); 4,29 (q, 2H, H-9, 7,3); 3,84 (m, 2H, H-11_{eq}, H-15_{eq}, $\text{gem J}(\text{H}^{11\text{eq}}\text{-H}^{11\text{axial}}) = \text{gem J}(\text{H}^{15\text{eq}}\text{-H}^{15\text{axial}}) = 12,2$ Hz); 2,71(td, 2H, H-11_{ax}, H-15_{ax}, $\text{gem J}(\text{H}^{11\text{eq}}\text{-H}^{11\text{axial}}) = \text{gem J}(\text{H}^{15\text{eq}}\text{-H}^{15\text{axial}}) = 12,2$ Hz, $^3\text{J}(\text{H}^{11\text{ax}}\text{-H}^{12\text{ax}}) = 12,2$ Hz, $^3\text{J}(\text{H}^{11\text{ax}}\text{-H}^{12\text{eq}}) = 2,5$ Hz); 1,66 (dd, 2H, H-12_{eq}, H-14_{eq}, $^3\text{J}(\text{H}^{11\text{ax}}\text{-H}^{12\text{eq}}) = 2,5$ Hz, $^3\text{J}(\text{H}^{15\text{ax}}\text{-H}^{14\text{eq}}) = 2,5$ Hz, $\text{gem J}(\text{H}^{12\text{ax}}\text{-H}^{12\text{eq}}) = 12,6$ Hz, $\text{gem J}(\text{H}^{14\text{ax}}\text{-H}^{14\text{eq}}) = 12,6$ Hz); 1,43 (m, 1H, H-13); 1,26(m, 2H, H-12_{ax}, H-14_{ax}); 1,30 (t, 3H, H-10, 7,3); 0,93(d, 3H, H-16, 6,5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 168,78 (C-8); 154,89 (C-4); 134,67 (C-6); 132,61 (C-2); 130,58 (C-1); 127,91 (C-3); 116,18 (C-5); 67,51 (C-7); 62,73 (C-9); 47,29 (C-11, C-15); 34,99 (C-12, C-14); 31,46 (C-13); 22,61 (C-16); 15,21 (C-10).

FT-IR (ATR în solid, v cm^{-1}): 3082 w; 2954 m; 2924 m; 2871 m; 1767 s; 1734 s; 1582 w; 1476 s; 1434 m; 1388 m; 1333 s; 1278 s; 1246 s; 1199 s; 1160 vs; 1110 m; 1080 s; 1054 s; 953 w; 927 s; 815 m; 760 s; 589 s; 547 w; 501 m.

Exemplul 5

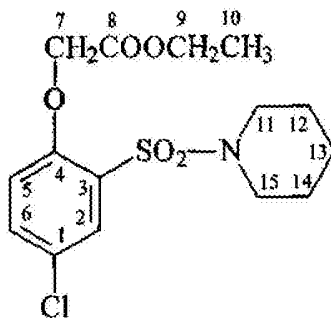
Sinteza 2-(piperidino-sulfonil)-4-cloro-fenoxi acetat de etil

Peste o soluție formată din 0,01 moli (3,13 g) ester etilic al acidului 2-clorosulfonil-4-cloro-fenoxi acetic în 40 ml diclormetan, răcită pe gheață la 0°C , se adaugă 0,04 moli (3,44 g, 3,99 ml) piperidină. Masa de reacție se agită la 0°C timp de 2 h, după care se ridică temperatura la 30°C și se mai agită în continuare la aceeași temperatură, timp de 2 h. La sfârșitul regimului, masa de reacție se toarnă peste 100 ml apă. Stratul apos separat se mai extrage de 2 ori cu diclormetan. Soluțiile organice reunite se spală cu apă, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru și se concentrează la rotavapor. Produsul brut se purifică din alcool etilic, când se obține 2-(piperidino-sulfonil)-4-cloro-fenoxi acetat de etil: p. t. $112,5\text{--}113,4^\circ\text{C}$, randament 53%.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNSO}_5$ $M = 361,838$ g/mol

Valori teoretice: C: 49,79% H: 5,57% Cl: 9,80% N: 3,87% S: 8,86%.

Valori găsite: C: 49,97% H: 5,35% Cl: 9,92% N: 4,14% S: 9,07%.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm, JHz): 7,91 (d, 1H, H-2, 2,6); 7,41 (dd, 1H, H-6, 2,6, 8,9); 6,83 (d, 1H, H-5, 8,9); 4,72 (s, 2H, H-7); 4,29 (q, 2H, H-9, 7,3); 3,26 (m, 4H, H-11, H-15); 1,63 (m, H, H-12, H-14); 1,52 (m, 2H, H-13); 1,30 (t, 3H, H-10, 7,3).

RO 129088 B1

^{13}C -NMR (CDCl_3 , δ ppm): 167,74 (C-8); 153,86 (C-4); 133,65 (C-6); 133,59 (C-2); 129,47 (C-1); 126,86 (C-3); 115,16 (C-5); 66,50 (C-7); 61,70 (C-9); 46,83 (C-11, C-15); 25,77 (C-12, C-14); 23,84 (C-13); 14,17 (C-10).

FT-IR (ATR în solid, ν cm^{-1}): 3107 w; 2990 w; 2940 m; 2858 w; 1748 s; 1586 w; 1470 s; 1447 m; 1390 m; 1334 m; 1300 m; 1196 vs; 1161 vs; 1082 s; 1057 m; 1024 m; 937 m; 904 w; 840 w; 811 m; 730 m; 693 w; 648 w; 572 m; 537 w.

^1H -NMR (CDCl_3 , δ ppm, JHz): 7,79 (d, 1H, H-6, 2,4); 7,60 (dd, 1H, H-4, 2,4, 8,7); 6,90 (d, 1H, H-3, 8,7); 4,78 (s, 2H, H-7); 4,29 (q, 2H, H-9, 7,2); 3,72 (m, 2H, H-11_{eq}, H-15_{eq}, $^{\text{gem}}J$ ($\text{H}^{11\text{eq}}\text{-H}^{11\text{axial}}$) = $^{\text{gem}}J$ ($\text{H}^{15\text{eq}}\text{-H}^{15\text{axial}}$) = 11,9 Hz); 2,28 (td, 2H, H-11_{ax}, H-15_{ax}, $^{\text{gem}}J$ ($\text{H}^{11\text{eq}}\text{-H}^{11\text{axial}}$) = $^{\text{gem}}J$ ($\text{H}^{15\text{eq}}\text{-H}^{15\text{axial}}$) = 11,9 Hz, 3J ($\text{H}^{11\text{ax}}\text{-H}^{12\text{ax}}$) = 11,9 Hz, 3J ($\text{H}^{11\text{ax}}\text{-H}^{12\text{eq}}$) = 2,2 Hz); 1,68 (m, 2H, H-12_{eq}, H-14_{eq}); 1,30 (t, 3H, H-10, 7,2); 1,29 (m, 3H, H-12_{ax}, H-14_{ax}, H-13); 0,92 (d, 3H, H-16, 6,5).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , δ ppm): 167,54 (C-8); 156,74 (C-2); 130,37 (C-5); 129,99 (C-6); 127,66 (C-4); 124,03 (C-1); 112,91 (C-3); 66,09 (C-7); 61,83 (C-9); 46,42 (C-11, C-15); 33,34 (C-12, C-14); 30,11 (C-13); 21,44 (C-16); 14,14 (C-10).

FT-IR (ATR în solid, ν cm^{-1}): 3073 w; 2961 w; 2918 m; 2872 w; 2843 w; 1754 s; 1585 m; 1508 m; 1480 m; 1444 w; 1386 m; 1335 m; 1309 m; 1245 w; 1197 s; 1161 vs; 1087 vs; 1049 m; 1021 w; 925 m; 844 w; 810 w; 729 m; 710 m; 653 w; 597 m; 555 w.

Exemplul 6

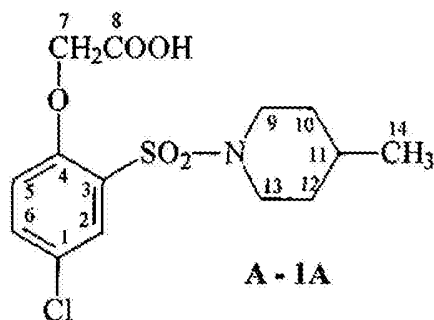
Sinteza acidului 2-[(4'-metil-piperidino)-sulfonil]-4-cloro-fenoxiacetic (A-1A)

Peste o soluție formată din 25 ml hidroxid de sodiu 2 N și 25 ml apă se adaugă 0,02 moli (7,5 g) 2-(4'-metil-piperidino)-sulfonil-4-cloro-fenoxi acetat de etil. Masa de reacție se încălzește la reflux timp de o oră, după care se adaugă cărbune activ și se filtrează. Soluția răcită la 20...25°C se acidulează la pH 2 cu o soluție de acid sulfuric 10%, și se extrage cu clorură de metilen (2 x 50ml). Stratul organic separat se spală cu 50 ml apă, apoi se usucă pe sulfat de sodiu anhidru și se concentrează la evaporatorul rapid. Produsul brut se dizolvă în 50 ml etanol, se concentrează la sec, când se formează acidul 2-[(4'-metil-piperidino)-sulfonil]-4-cloro-fenoxiacetic (A-1A), sub formă de ulei, randament 92%.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNSO}_5$ M = 347,8112 g/mol.

Valori teoretice: C: 48,35% H: 5,22% Cl: 10,19% N: 4,03% S: 9,22%.

Valori găsite: C: 48,24% H: 5,21% Cl: 10,16% N: 4,02% S: 9,20%.



^1H -NMR (dmsO-d_6 , δ ppm, JHz): 7,95 (s, 1H, HOOC, deuteriu); 7,70 (d, 1H, H-2, 2,7); 7,63 (dd, 1H, H-6, 2,7, 8,9); 7,16 (d, 1H, H-5, 8,9); 4,88 (s, 2H, H-7); 3,66 (m, 2H, H-11_{eq}, H-15_{eq}, $^{\text{gem}}J$ ($\text{H}^{11\text{eq}}\text{-H}^{11\text{axial}}$) = $^{\text{gem}}J$ ($\text{H}^{15\text{eq}}\text{-H}^{15\text{axial}}$) = 12,4 Hz); 2,67 (td, 2H, H-11_{ax}, H-15_{ax}, $^{\text{gem}}J$ ($\text{H}^{11\text{eq}}\text{-H}^{11\text{axial}}$) = $^{\text{gem}}J$ ($\text{H}^{15\text{eq}}\text{-H}^{15\text{axial}}$) = 12,3 Hz, 3J ($\text{H}^{11\text{ax}}\text{-H}^{12\text{ax}}$) = 12,3 Hz, 3J ($\text{H}^{11\text{ax}}\text{-H}^{12\text{eq}}$) = 2,0 Hz); 1,61 (dd, 2H, H-12_{eq}, H-14_{eq}, $^{\text{gem}}J$ ($\text{H}^{12\text{ax}}\text{-H}^{12\text{eq}}$) = $^{\text{gem}}J$ ($\text{H}^{14\text{ax}}\text{-H}^{14\text{eq}}$) = 12,3, 3J ($\text{H}^{14}\text{-H}^{13}$) = 3J ($\text{H}^{14}\text{-H}^{15}$) = 2,0); 1,37 (m, 1H, H-13); 1,08 (dt, 2H, H-12_{ax}, H-14_{ax}, $^{\text{gem}}J$ ($\text{H}^{12\text{ax}}\text{-H}^{12\text{eq}}$) = $^{\text{gem}}J$ ($\text{H}^{14\text{ax}}\text{-H}^{14\text{eq}}$) = 12,3, 3J ($\text{H}^{14}\text{-H}^{13}$) = 3J ($\text{H}^{14}\text{-H}^{15}$) = 4,3); 0,87 (d, 3H, H-16, 6,5).

¹³C-NMR (dmso-d₆, δ ppm): 169,10 (C-8); 154,05 (C-4); 133,84 (C-6); 129,87 (C-2); 127,95 (C-3); 124,14 (C-1); 115,78 (C-5); 65,21 (C-7); 45,61 (C-11, C-15); 33,45 (C-12, C-14); 29,63 (C-13); 21,29 (C-16).

FT-IR (ATR în solid, ν cm⁻¹): 3077 w; 2927 m; 2868 m; 2522 bb; 1783 m; 1670 vs; 1640 vs; 1591 m; 1472 s; 1442 m; 1385 s; 1331 s; 1297 m; 1253 m; 1213 s; 1153 vs; 1105 m; 1074 s; 1051 s; 958 w; 928 m; 892 w; 816 w; 764 w; 670 w; 599 m; 575 m. bb - broad band.

Exemplul 7

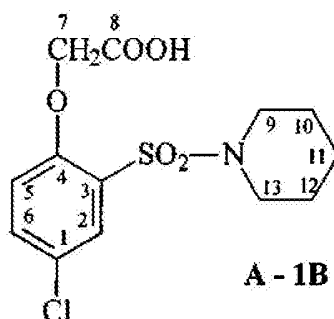
Sinteza acidului 2-(piperidino-sulfonil)-4-cloro-fenoxiacetic (A-1B)

Peste o soluție formată din 25 ml hidroxid de sodiu 2 N și 25 ml apă se adaugă 0,02 moli (7,24 g) 2-(peridino-sulfonil)-4-cloro-fenoxi acetat de etil. Masa de reacție se încălzește la reflux timp de o oră, după care se adaugă cărbune activ și se filtrează. Soluția răcită la 20...25°C se acidulează (pH 2) cu o soluție de acid sulfuric 10%, când precipită acidul 2-(piperidino-sulfonil)-4-cloro-fenoxi acetic (A-1B). p. t. 140,1-140,2°C, randament 85%.

C₁₃H₁₆ClNSO₅ M = 333,7844 g/mol.

Valori teoretice: C: 46,78% H: 4,83% Cl: 10,62% N: 4,20% S: 9,60%.

Valori găsite: C: 46,50% H: 4,95% Cl: 10,59% N: 4,31% S: 9,79%.



¹H-NMR(dmso-d₆, δ ppm, JHz): 7,69 (d, 1H, H-2, 2,6); 7,64 (dd, 1H, H-6, 2,6, 8,9); 7,16 (d, 1H, H-5, 8,9); 4,89 (s, 2H, H-7); 3,14 (m, 4H, H-9, H-13); 1,50 (m, 4H, H-10, H-12); 1,43 (m, 2H, H-11).

¹³C-NMR (dmso-d₆, δ ppm): 169,10 (C-8); 154,03 (C-4); 133,87 (C-6); 129,90 (C-2); 127,90 (C-1); 124,20 (C-3); 115,82 (C-5); 65,20 (C-7); 46,28 (C-9, C-13); 25,31 (C-10, C-12); 23,25 (C-11).

FT-IR (ATR în solid, ν cm⁻¹): 3083 w; 2941 m; 2857 m; 2581 bb; 1736 s; 1582 w; 1475 s; 1434 s; 1390 m; 1331 vs; 1276 vs; 1240 vs; 1150 vs; 1111 m; 1057 vs; 1024 m; 941 s; 853 m; 820 m; 765 m; 700 s; 693 w; 650 w; 584 s.

Determinarea activității antimicrobiene

S-a determinat activitatea biologică *in vitro* pentru compușii prezentați la exemplele 6 și 7. Testarea activității antibacteriene și antifungice s-a făcut pe o serie de micro-organisme: *E. Coli* ATCC 8739, *S. aureus* ATCC 6548, *P. aeruginosa* ATCC 9027 și *Candida albicans* ATCC 10231.

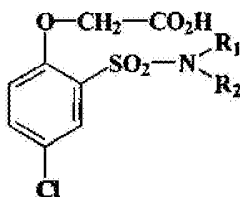
Exemplu	Concentrația minimă inhibitoare Hg/ml			
	<i>E. coli</i> ATCC 8739	<i>S. aureus</i> ATCC 6548	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
Exemplul 6	256	>512	256	256
Exemplul 7	256	>512	256	256

RO 129088 B1

Compușii testați au prezentat o activitate moderată față de microorganisme gram-negative (<i>E. coli</i> și <i>Ps. aeruginosa</i>) și față de fungi (<i>Candida albicans</i>).	1
Comparativ cu tioureide N,N-disubstituïte ale acidului 2(4-fluorofenoximetil)-benzoic [RO 122638] au prezentat o activitate similară față de toate microorganismele testate: CMI = 256-1024 µg/ml față de <i>E. Coli</i> , CMI = 256-1024 µg/ml față de <i>Ps. Aeruginosa</i> , CMI = 128-1024 µg/ml față de <i>S. Aureus</i> și CMI = 64-1024 µg/ml față de <i>Candida albicans</i> .	3 5
Comparativ cu derivați de sulfonamidofenil amide [Farmacia, 2008, vol. LVI,3, pp. 283-289], derivații acidului <i>para</i> -cloro- <i>orto</i> -sulfonamido-fenoxiacetic au o activitate antimicrobiană mai bună. Derivații de sulfonamidofenil amide prezintă o activitate de inhibare a creșterii bacteriene a microorganismelor gram-pozitive și gram-negative la o concentrație mai mare de 1 mg.	7 9 11
Concluzie	
Au fost obținuți derivați ai acidului <i>para</i> -cloro- <i>orto</i> -sulfonamido-fenoxiacetic cu randamente ridicate și cu puritate corespunzătoare, printr-o tehnologie curată și ușor accesibilă. Derivații acidului <i>para</i> -cloro- <i>orto</i> -sulfonamido-fenoxiacetic prezintă toxicitate redusă și activitate antimicrobiană față de microorganisme gram-negative (<i>E. coli</i> și <i>Ps. aeruginosa</i>) și față de fungi (<i>Candida albicans</i>).	13 15 17

Revendicări

1. Derivat al acidului *para*-cloro-*orto*-sulfonamido-fenoxiacetic, caracterizat prin formula structurală generală:



în care R_1 , R_2 reprezintă un heterociclu: piperidina nesubstituită sau substituită cu o grupare alchil inferioară.

2. Derivat al acidului *para*-cloro-*orto*-sulfonamido-fenoxiacetic, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că este acidul 2-[(4'-metil-piperidino)-sulfonil]-4-cloro-fenoxiacetic.

3. Derivat al acidului *para*-cloro-*orto*-sulfonamido-fenoxiacetic, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că este acidul 2-(piperidino-sulfonil)-4-cloro-fenoxiacetic.

