



MD 2905 F2 2005.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 2905⁽¹³⁾ F2

(51) Int. Cl.: C07C 231/02 (2006.01);
C07C 233/01 (2006.01);
C07B 43/06 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2004 0009 (22) Data depozit: 2003.12.29 (41) Data publicării cererii: 2005.08.31, BOPI nr. 8/2005	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2005.11.30, BOPI nr. 11/2005
(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A REPUBLICII MOLDOVA, MD (72) Inventatori: ȘEPELI Felix, MD; MACAEV Fliur, MD; ȘEPELI Diana, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A REPUBLICII MOLDOVA, MD	

(54) Procedeu de obținere a N,N'-malonil-bis-diamidelor simetrice ale esterilor acizilor aminobenzoici

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la procedeele de obținere a
compușilor farmacologic activi, utilizați în practica
medicală pentru tratamentul maladiilor cardiovas-
culare.

Procedeul de obținere a N,N'-malonil-bis-dia-
midelor simetrice ale esterilor acizilor aminoben-
zoici include condensarea esterului malonic cu

5
2
esteri ai acizilor aminobenzoici, în raport molar de
1: 2, în solvent inert la temperatura de 170...215⁰C.
Revendicări: 1

10

MD 2905 F2 2005.11.30

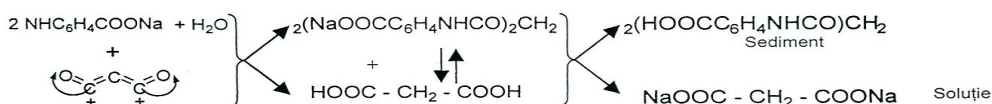
MD 2905 F2 2005.11.30

3

Descriere:

Invenția se referă la procedeele de obținere a compușilor farmacologic activi, utilizați în practica medicală pentru tratamentul bolilor cardiovasculare.

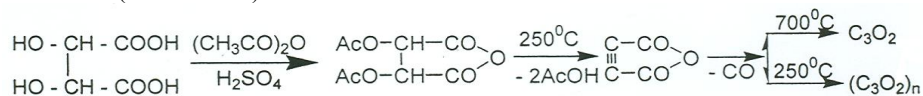
- 5 Activitatea fiziologică a diamidelor simetrice ale acidului malonic a fost depistată la sarea disodică a acidului N,N'-malonil-bis-para-aminobenzoic $\text{NaOOC-C}_6\text{H}_4\text{NH-CO-CH}_2\text{-CO-NHC}_6\text{H}_4\text{COONa}$, care are un efect hipotensiv și de dilatare a vaselor sanguine [1]. Acest compus și un șir de alți compuși au fost sintetizați după următoarea schemă:



10

Schema nr. 1

Din punct de vedere tehnologic ca reactiv de bază în acest proces este folosită 1,3-dioxoalena (C_3O_2), pentru obținerea căreia este nevoie de a efectua un șir de transformări chimice reieșind din acidul D-tartric (Schema nr. 2):

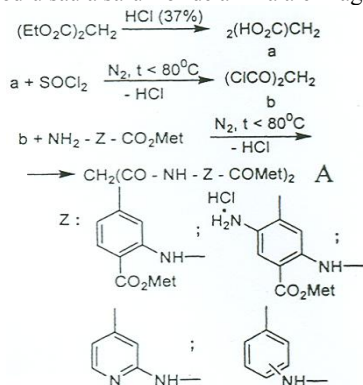


15

Schema nr. 2

Deoarece procesul este efectuat la temperaturi înalte este nevoie de o instalație complexă și costisitoare.

- 20 Diamidele acidului malonic se obțin din diclorura de malonil și esterii aminoacizilor aromatici conform schemei nr. 3. La hidroliza substanței A se obține sarea de sodiu, la neutralizarea căreia cu acid acetic se obține acidul N,N'-malonil-bis-para-amino-benzoic, care servește ca materie inițială pentru obținerea sării curate de sodiu sau a sărurilor de amină ale fragmentelor fiziologic active [2].



25

Schema nr. 3

Un moment mai dificil în acest procedeu este obținerea diclorurii de malonil – un proces de lungă durată, care necesită respectarea condițiilor strict reglementate. Procesul de distilare în vid a diclorurii de malonil și procesul de acilare a esterilor acizilor aminobenzoici necesită o respectare și mai riguroasă a cerințelor [2].

30

Ambele metode descrise sunt greu accesibile chiar în sinteza preparativă, iar în cea industrială puțin probabil de realizat.

Problema pe care o rezolvă această invenție constă în simplificarea procesului chimic și tehnologic de obținere a diamidelor simetrice ale acidului malonic și a sintezei acizilor N,N'-malonil-bis-aminobenzoici.

35

Esența invenției constă în aceea că procedeu de obținere a N,N'-malonil-bis-diamidelor simetrice ale esterilor acizilor aminobenzoici include condensarea esterului malonic cu esterii acizilor aminobenzoici, în raport molar de 1: 2, în solvent inert la temperatura de 170...215°C.

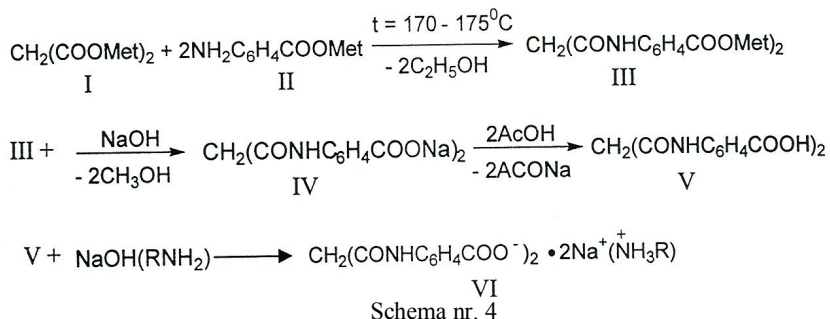
Diestrul acidului N, N'-malonil-bis-aminobenzoic $\text{AlkO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NHCO-CH}_2\text{-CONHC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Alk}$ este obținut dintr-un reactiv ușor accesibil – ester malonic în mediu de solvenți inerti, în mediu de eter de petrol la reflux (p.f.=170...200°C), care este cel mai accesibil la realizarea procesului

40

MD 2905 F2 2005.11.30

4

industrial. În acest caz tot procesul de realizare a sintezei produsului integru poate fi prezentat prin următoarea schemă:



5 Particularitățile esențiale ale acestei invenții sunt următoarele: pentru obținerea rezultatului declarat (adică pentru obținerea acidului N,N'-malonil-bis-aminobenzoic V) se utilizează un compus mult mai accesibil – esterul malonic, reacția de condensare se efectuează în mediul solventului inert la temperatura fierberii lui, nu mai mică de 170°C, iar în calitate de solvent este întrebuintat petrolul lampant, din care prin metoda distilării se înlătură fracțiunea ce fierbe la mai puțin de 170°C.

10 Utilizarea pentru sinteză a esterului malonic I simplifică procesul chimic și tehnologic, micșorează numărul de etape chimice, exclude utilizarea utilajului nestandard.

Exemple de realizare a invenției

Exemplul 1

15 Obținerea esterului dimetilic al acidului N,N'-malonil-bis-para-aminobenzoic

20 g (0,132 moli) de ester metilic al acidului p-aminobenzoic II, 10,5 ml (1,1 g sau 0,069 moli) de ester malonic I și 50 ml de petrol lampant din fracțiunea cu p.f.=170...215°C au fost refluxate la agitare continuă. După 0,5 ore a început separarea amestecului azeotrop prin distilare în limitele de temperatură de la 65 la 115°C. Încălzirea a fost reglată în așa mod ca viteza de distilare a azeotropului să nu depășească 5...10 picături pe minut. Peste 0,5 ore pe pereții balonului încep să se formeze cristale, care cresc rapid, transformându-se într-un bulgăre de o mărime considerabilă. În masa de reacție ce s-a îngroșat, la amestecare s-au adăugat 10 ml de petrol lampant fierbinte. Încălzirea a fost oprită după ce s-au distilat 10...12 ml de azeotrop. Amestecul se lasă pentru răcire la temperatura camerei. Sedimentul de cristale obținut a fost filtrat și spălat de două ori pe filtru cu acetonă caldă și o dată cu eter de petrol sau cu hexan. Substanța cristalină obținută a fost uscată într-un dulap de uscare în vid la temperatura de 100±5°C până la dispariția mirosului de petrol lampant. S-au obținut: 17,2 g (73%) de substanță cristalină albă cu nuanță crem, având punctul de topire 255...256°C (recristalizat din metanol).

Analiza elementară pentru C₁₉H₁₈O₆N₂, 370.35:

30 calculat (%) C – 61,62; H – 4,9; N – 7,56;
găsit (%) C – 61,34; 61,19; H – 5,0; 4,85; N – 7,32; 7,09.

Spectrele în infraroșu au fost înregistrate în ulei de vaselină și conțin benzi de absorbție intense, caracteristice pentru grupele carbonil din grupele esterice și cele amide la 1730...1750 cm⁻¹ și 1620...1640 cm⁻¹. Rezultatele analizelor confirmă structura simetrică liniară a N,N'-malonil-bis-diamidelor esterului dimetilic al acidului p-aminobenzoic.

Exemplul 2

Obținerea acidului N,N'-malonil-bis-para-aminobenzoic

La 5 g (0,0135 moli) de ester dimetilic al acidului N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoic III și 120 ml de alcool etilic de 50% s-au adăugat 8 ml soluție de hidroxid de sodiu de 40%. Amestecul obținut a fost refluxat și agitat energetic timp de 1,5 ore. Amestecul reactant a fost răcit până la 10...12°C, la el prin agitare adăugându-se cu picătura acid acetic diluat cu apă în proporție de 1:2, până la valoarea pH<4, pentru neutralizarea excesului de bază alcalină și a sării disodice a acidului N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoic VI.

45 Precipitatul ce s-a depus a fost separat prin filtrare și spălat de 2 ori cu apă și acetonă. După uscare la t=100±5°C, s-au obținut 3,56 g (77%) de substanță microcristalină albă, ce reprezintă acidul N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoic V, p.t.=310...320°C.

Analiza elementară pentru C₁₇H₁₄O₆N₂, 342.3:

50 calculat (%) C – 59,7; H – 4,12; N – 8,18;
găsit (%) C – 59,91; 59,09; H – 4,17; 4,51; N – 7,86; 7,93.

MD 2905 F2 2005.11.30

5

5 Spectrele în infraroșu au fost înregistrate în ulei de vaselină și conțin benzi de absorbție intense, caracteristice pentru grupele carbonil din grupele amide – CO-NH-Ar la $1620\dots1640\text{ cm}^{-1}$ și cele din regiunea $1690\dots1700\text{ cm}^{-1}$, care pot aparține dimerilor acidului obținut. Rezultatele obținute demonstrează compoziția și structura acidului N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoic.

10

(57) Revendicare:

15 Procedeu de obținere a N,N'-malonil-bis-diamidelor simetrice ale esterilor acizilor amino-benzoici, care include condensarea derivaților acidului malonic cu esteri ai acizilor aminobenzoici în solvenți inerti, **caracterizat prin aceea că** în calitate de derivat al acidului malonic se utilizează esterul malonic, iar în calitate de solvent inert – petrol lampant, totodată esterul malonic și esterii acizilor aminobenzoici sunt luați în raport molar de 1: 2, la reflux, la temperatura de $170\dots215^{\circ}\text{C}$.

20

(56) Referințe bibliografice:

1. Шепель Ф.Г., Баев О.М., Дашкевич Л.Б. ЖПХ, 1996, т. 69, N 6, с. 987-998
2. SU 207236 1967.12.22

Șef Secție:

GUȘAN Ala

Examinator:

CIOCÂRLAN Alexandru

Redactor:

LOZOVANU Maria