



MD 2906 G2 2005.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 2906 (13) G2

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

(12) BREVET DE INVENȚIE

| | |
|---|---|
| (21) Nr. depozit: a 2004 0010 (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 asimetrice

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la procedeele de obținere a compuşilor farmacologic activi, utilizați în practica medicală pentru tratamentul maladiilor cardiovasculare.

Procedeul de obținere a N,N'-malonil-bis-diamidelor asimetrice include condensarea amino-componentului aromatic prim cu esterul malonic în

2
5 raport molar de 1: 5, în solvent inert la temperatura de 100...140°C, cu obținerea monoamidei esterului malonic și condensarea acesteia cu amino-componentul aromatic secund.

Revendicări: 1

10

MD 2906 G2 2005.11.30

MD 2906 G2 2005.11.30

3

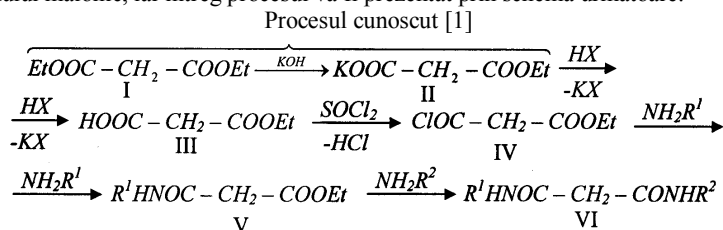
Descriere:

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

5 Se cunosc procedee de obținere a amidelor asimetrice ale acidului malonic cu un înalt potențial curativ [1,2].

Pentru extinderea spectrului analogilor structurali ai diamidelor acidului malonic este de perspectivă direcția pentru obținerea diamidelor asimetrice ale acidului malonic cu formula generală: $R^1NH - CO - CH_2 - CO - NHR^2$.

10 Sinteza acestor compuși, probabil, va fi bazată pe întrebuințarea unor intermediari cunoscuți - derivați ai acidului malonic, iar întreg procesul va fi prezentat prin schema următoare:

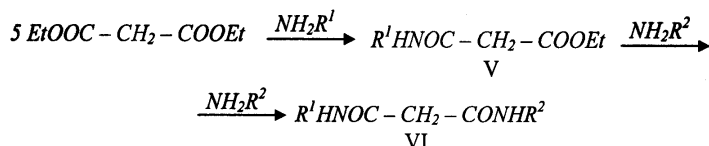


15 Procedul de obținere a N,N'-malonil-bis-diamidelor asimetrice include condensarea amino-componentului aromatic prim cu esterul malonic în raport molar de 1:5, în solvent inert la temperatura de 100...140°C, cu obținerea monoamidei esterului malonic și condensarea acesteia cu amino-componentul aromatic secund.

20 Monoamida „de bază” a esterului malonic V este obținută din esterul malonic prin încălzirea lui cu aminele corespunzătoare (sau cu esterii aminoacizilor). Pentru realizarea randamentului maxim (70...80%) de obținere a monoamidei esterului malonic V, esterul malonic și amino-componentul trebuie luați într-un raport de cel puțin 5:1.

Temperatura reacției de condensare nu trebuie să depășească 140°C, cea optimă fiind cuprinsă între 100...120°C. În cazul utilizării solvenților inerti temperatura recomandată este cea indicată mai sus.

25 Dacă sunt îndeplinite condițiile menționate mai sus, schema sintezei diamidelor asimetrice ale acidului malonic constă din două etape:



30 Exemplet de realizare a invenției

I. Obținerea esterului metilic al acidului N-(acetil- α -carbetoxi)para-aminobenzoic

35 La 5 g (0,033 moli) de ester metilic al acidului p-aminobenzoic și 25 ml (26,4 g sau 0,165 moli) de ester malonic s-au mai turnat 30 ml de toluen. Amestecul reactant a fost refluxat timp de 7...8 ore. După terminarea reacției amestecul reactant a fost lăsat la temperatura camerei timp de 10...12 ore, cristalizându-se. Masa cristalină a fost încălzită până la 40...45°C, o mare parte de cristale s-a dizolvat, iar precipitatul rămas a fost separat prin filtrare. După răcirea filtratului s-au depus cristale, care au fost separate prin filtrare, spălate cu toluen rece și cu eter de petrol. S-au obținut 2,26 g (81%) de substanță cristalină cu p.t.=100...102°C (recristalizată din hexan).

40 Analiza elementară pentru $C_{13}H_{15}O_5N$, 265,26:

calculat (%) C - 58,86; H - 5,7; N - 5,28.

găsit (%) C - 58,29; 58,31; H - 5,9; 5,63; N - 5,05; 5,13.

Spectrele în infraroșu au fost înregistrate în ulei de vaselină și conțin benzi de absorbție intensive, caracteristice pentru grupele esterice (COOR) la 1720...1750 cm^{-1} și carbonile din grupele amidice (CO-NH-Ar) la 1630...1640 cm^{-1} , ce confirmă structura monoamidei esterului malonic obținută.

45 II. Obținerea esterului dimetilic al acidului N,N'-malonil-bis-diamid-4,2' - benzoic

2 g (0,0078 moli) de ester metilic al acidului N-(acetil- α -carbetoxi)-para-aminobenzoic și 1,2 g (0,0079 moli) de ester metilic al acidului orto-aminobenzoic s-au turnat într-un balon cu trei gâturi și s-au mai adăugat 30 ml de alcool amilic. Amestecul dat a fost refluxat timp de 10...12 ore. Apoi masa

MD 2906 G2 2005.11.30

4

obținută a fost lăsată la rece pentru 2...3 zile. O cantitate mică de cristale ce s-au format în urma reacției au fost separate și spălate cu amestec de eter de petrol și acetonă. Filtratul a fost concentrat la presiune redusă, la concentrat adăugându-se eter de petrol. Peste câțva timp amestecul s-a cristalizat, iar cristalele au fost separate prin filtrare și spălate cu amestec de eter de petrol și acetonă. Toate

5

cristalele au fost unite și recristalizate din amestecul de eter de petrol și acetonă în raport de 3:1. S-au

obținut 17,1 g de cristale aciculare cu p.t.=120...122°C.

Analiza elementară pentru $C_{19}H_{18}O_6N$, 370,35:

calculat (%) C - 61,62; H - 4,9; N - 7,56.

găsit (%) C - 61,44; 61,29; H - 5,1; 4,95; N - 7,42; 7,19.

10

Spectrele în infraroșu au fost înregistrate în ulei de vaselină și conțin benzi de absorbție intensive caracteristice pentru grupele carbonil din grupele amidice (CO-NH-Ar) la $1616...1640\text{ cm}^{-1}$, totodată banda de absorbție de la 1610 cm^{-1} aparține grupei carbonil din grupa amidică a acidului orto-aminobenzoic. Se observă o separare a benzilor de absorbție a grupelor carbonil a esterului dimetilic al acidului N,N'-malonil-bis-diamid-4,2'-benzoic, unde semnalul de la 1705 cm^{-1} poate fi atribuit grupei esterice a acidului orto-aminobenzoic, iar cel de la 1735 cm^{-1} grupei esterice a acidului para-aminobenzoic. Datele spectrale menționate confirmă structura N,N'-malonil-bis-diamidelor asimetrice sintetizate.

15

20

(57) Revendicare:

Procedeu de obținere a N,N'-malonil-bis-diamidelor asimetrice, care include condensarea esterului malonic cu amino-componentele aromatice prim și secund în solvenți inerti, *caracterizat prin aceea că* în calitate de amino-componente se utilizează esteri ai acizilor aminobenzoici, iar în calitate de solvent inert toluenul, totodată condensarea se efectuează în două etape, la prima se condensează esterul malonic cu amino-componentul prim, în raport molar de 1: 5, la temperatura de $100...140^\circ\text{C}$, urmată de condensarea în aceleași condiții a monoamidei esterului malonic obținută în prima etapă cu amino-componentul secund, în raport echimolar.

25

30

56) Referințe bibliografice:

1. Organic Synthesis. 1957, V. 37, p. 34-36

2. SU 207236 1967.12.22

Șef Secție:

GUȘAN Ala

Examinator:

CIOCÂRLAN Alexandru

Redactor:

LOZOVANU Maria