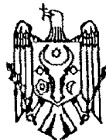




MD 3729 G2 2008.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3729** (13) **G2**

(51) Int. Cl.: C07D 209/42 (2006.01)

C07D 209/04 (2006.01)

C07D 209/08 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

<p>(21) Nr. depozit: a 2008 0061 (22) Data depozit: 2008.02.28</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2008.10.31, BOPI nr. 10/2008</p>
<p>(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD (72) Inventatori: ȘEPELI Felix, MD; MACAEV Fliur, MD; ȘEPELI Diana, MD; MEȘALCHIN Alexei, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD</p>	

(54) **Procedeu de obținere a etil-5-hidroxi-1,2-dimetil-1H-3-indolcarboxilatului**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui compus eterociclic al derivaților indolului, și anume la un procedeu de obținere a etil-5-hidroxi-1,2-dimetil-1H-3-indolcarboxilatului, care se utilizează pentru tratamentul patologiilor cardiovasculare, în particular a hipertensiunii.

Procedeu include pregătirea separată a soluțiilor echimolare de 1,4-benzochinonă și din etil N-metil-β-aminocrotonat cu acid acetic glacial, în acetat de etil, adăugarea soluției de etil N-metil-β-aminocrotonat la soluția de 1,4-benzochinonă la o

5 temperatură ce nu depășește 30°C la agitare permanentă și menținerea timp de 1 oră, distilarea unei părți de acetat de etil, menținerea restului timp de 24 ore la o temperatură de 0...10°C, apoi separarea, spălarea și uscarea precipitatului obținut.

10 Rezultatul constă în majorarea randamentului produsului final până la 60...63% și simplificarea procesului de sinteză.

Revendicări: 1

15

MD 3729 G2 2008.10.31

MD 3729 G2 2008.10.31

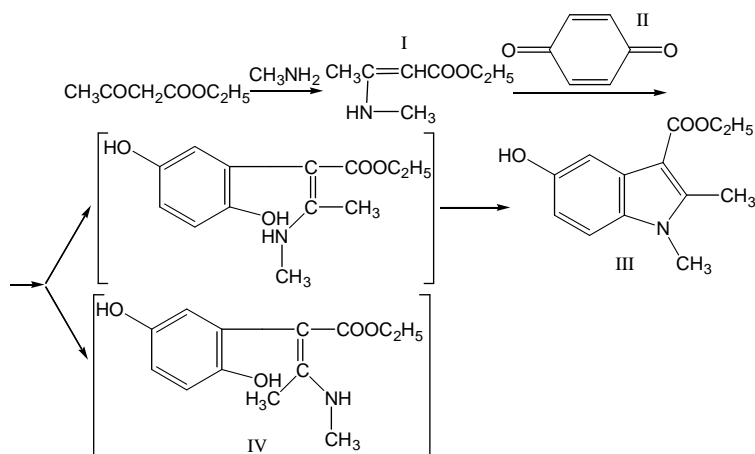
3

Descriere:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui compus eterociclic al derivaților indolului, și anume la un procedeu de obținere a etil-5-hidroxi-1,2-dimetil-1H-3-indolcarboxilatului, care se utilizează pentru tratamentul patologiilor cardiovasculare, în particular a hipertensiunii.

5 Este cunoscut că sinteza etil-5-hidroxi-1,2-dimetil-1H-3-indolcarboxilatului (sau 1,2-dimetil-3-carboxi-5-oxiindolului) (III) include reacția de ciclizare dintre *p*-benzochinonă (II) și ester N-metil-β-aminocrotonat (I) în mediu de acetonă sau dicloretană cu distilare azeotropică a apei [1]. În condițiile reacției I cu II în calitate de produs secundar se formează hidrochinona substituită (IV), care are *trans*-configurare și, ca urmare, nu are capacitate de ciclizare în derivatul 5-oxiindolului:

10



Randamentul produsului final, conform acestui procedeu de sinteză, a constituit de la 13 până la 18%, calculate pentru II cu aceleași temperaturi de topire.

15

Un așa randament scăzut al produsului final poate fi explicat de labilitatea benzochinonei la oxidare, ce duce la deciclizarea sau formarea polimerului (Карпер П. Курс органической химии. Ленинград, ГНТИ, 1962, c. 346, 379).

20

Randamentul produsului final poate fi influențat de transformarea spontană de reducere a chinonei în chinhidronă, care la rândul ei formează cu chinhidrona colorată chinona. La interacțiunea cu aminele este posibil procesul de izomerizare cu formarea produselor secundare puternic colorate. Chinonele cu amine pot da un șir de produse moleculare puternic colorate. Alte reacții, ce duc la formarea multor produse secundare, pot fi cauzele randamentului scăzut al substanței III (Губен И. Методы органической химии. Москва, ГНТИ, 1935, Т. 3, Вып. 2, c. 303-344).

25

Problema pe care o rezolvă această invenție constă în creșterea randamentului produsului final de etil-5-hidroxi-1,2-dimetil-1H-3-indolcarboxilat și simplificarea procesului chimic și tehnologic de obținere a lui.

30

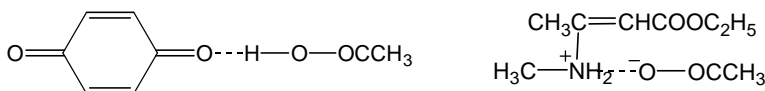
Esența invenției constă în aceea că procedeu de obținere a etil-5-hidroxi-1,2-dimetil-1H-3-indolcarboxilatului include pregătirea separată a soluțiilor echimolare de 1,4-benzochinonă și etil N-metil-β-aminocrotonat cu acid acetic glacial, în acetat de etil, adăugarea soluției de etil N-metil-β-aminocrotonat la soluția de 1,4-benzochinonă la o temperatură ce nu depășește 30°C la agitare permanentă și menținerea timp de 1 oră, distilarea unei părți de acetat de etil, menținerea restului timp de 24 ore la o temperatură de 0...10°C, apoi separarea, spălarea și uscarea precipitatului obținut.

Rezultatul invenției este creșterea randamentului produsului final și simplificarea procesului chimic și tehnologic de obținere a acestuia.

35

Interacțiunea acidului acetic glacial în cantitate echimoleculară față de 1,4-benzochinonă și etil N-metil-β-aminocrotonat provoacă înlăturarea reacțiilor secundare pe contul scăderii bazicității aminei datorită formării sărurilor stabile:

40



MD 3729 G2 2008.10.31

4

O importanță considerabilă la ridicarea randamentului compusului III are schimbarea dicloretanului sau a acetonei cu acetatul de etil, care asigură depunerea în formă de precipitat a produselor reacției, ce previne modificarea ulterioară a lor în compuși secundari.

Exemplu de realizare a invenției

5 Obținerea etil-5-hidroxi-1,2-dimetil-1H-3-indolcarboxilatului

Intr-un balon cu trei găuri cu refrigerent cu reflux, în care sunt amplasați un agitator, un termometru și o palmie de picurare s-au turnat 35 ml de acetat de etil și 5 g (0,046 mol) de 1,4-benzochinonă. În soluția de 1,4-benzochinonă s-au turnat 2,7 ml (0,044 mol) de acid acetic glacial și la amestecare s-a dizolvat toată benzochinona. Separat s-a preparat soluția din 7,9 g (0,055 mol) etil N-metil-β-aminocrotonat și 3,2 ml (0,053 mol) de acid acetic glacial în 30 ml de acetat de etil.

10 Soluția de etil N-metil-β-aminocrotonat s-a adăugat în porții mici sub agitare la soluția de benzochinonă, așa ca temperatura în masa reactivă să nu depășească 30°C (baie de apă și gheață), a fost menținută timp de 1 oră, apoi s-au distilat aproximativ 20 ml de acetat de etil prin amestecare. Restul a fost păstrat 24 ore în frigider la o temperatură de 0...10°C. Precipitatul depus a fost separat și spălat pe filtru cu acetat de etil rece.

15 S-au obținut 7,0...7,2 g de etil-5-hidroxi-1,2-dimetil-1H-3-indolcarboxilat tehnic cu p.t. = 180...190°C. După recristalizare din acetonă s-au obținut 6,5...6,7 g de etil-5-hidroxi-1,2-dimetil-1H-3-indolcarboxilat pur, ce constituie 60...62% calculate după benzochinonă: p.t. = 215...218°C. Conform analizei elementare, pentru C₁₃H₁₅NO₃, 233,26 s-au găsit după Rast 240,5 M. m.: calculat (%) C - 66,9; H - 6,48; N - 6,0, determinat (%) C - 67,3; H - 6,13; N - 6,28.

20 Spectrele în infraroșu au fost înregistrate în ulei de vaselină cu ajutorul spectrofotometrului Specord 75 IR și conțin benzi de absorbție intensive, caracteristice pentru următoarele grupe:

3610 cm⁻¹ – hidroxil fenolic (-OH), 1720 cm⁻¹ – carbonile din grupele esterice (>C=O), 1640, 1600, 1620, 1580 – vibrațiile inelelor aromatic și indolic (>C=C<, >C=N-) (Беллами А. Инфракрасные спектры сложных молекул. Москва, Изд-во ин. лит., 1963, с. 590). ¹H RMN (80 MHz, DMSO, δ, ppm): 1,31 – 1,49 (tr, 3H, (8)CH₃), 2,77 – 2,80 (tr, 3H, (6)CH₃), 3,74 – 3,78 (tr, 3H, (5)CH₃), 4,22 – 4,49 (cv, 2H, (7) – CH₂-), 5,28 (s, 1H, (1)OH), 6,59 – 7,19 (m, 3H, (2, 3, 4) arom.).

25 Astfel s-a reușit creșterea randamentului produsului final de etil-5-hidroxi-1,2-dimetil-1H-3-indolcarboxilat până la 60...63%, calculat pe 1,4-benzochinonă, iar procesul chimic și tehnologic de obținere a lui s-a simplificat pe contul înlăturării unor reacții secundare. Compusul obținut posedă acțiune prelungită la tratamentul patologiilor cardiovasculare, în particular a hipertoniilor de gradul I și II (Машковский М.Д. Лекарственные средства. Кишинёв, Картя молдовеняскэ, 1990, Т. 1., с. 391).

35 (57) Revendicări:

Procedeu de obținere a etil-5-hidroxi-1,2-dimetil-1H-3-indolcarboxilatului, care include pregătirea separată a soluțiilor echimolare de 1,4-benzochinonă și etil N-metil-β-aminocrotonat cu acid acetic glacial, în acetat de etil, adăugarea soluției de etil N-metil-β-aminocrotonat la soluția de 1,4-benzochinonă la o temperatură ce nu depășește 30°C la agitare permanentă și menținerea timp de 1 oră, distilarea unei părți de acetat de etil, menținerea restului timp de 24 ore la o temperatură de 0...10°C, apoi separarea, spălarea și uscarea precipitatului obținut.

45 (56) Referințe bibliografice:

1. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. Справочник, Москва, Медицина, 1971, с. 158 – 159

Șef Secție:	GROȘU Petru
Examinator:	EGOROVA Tamara
Redactor:	LOZOVANU Maria