



MD 2905 G2 2005.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 2905 (13) G2

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

(12) BREVET DE INVENȚIE

<p>(21) Nr. depozit: a 2004 0009 (22) Data depozit: 2003.12.29 (41) Data publicării cererii: 2005.08.31, BOPI nr. 8/2005</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2005.11.30, BOPI nr. 11/2005</p>
<p>(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</p>	

(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 cardiovasculare.
5	include condensarea esterului malonic cu esteri ai acizilor aminobenzoici, în raport molar de 1: 2, în solvent inert la temperatura de 170...215°C. Revendicări: 1
10	Procedeu de obținere a N,N'-malonil-bis-diamidelor simetrice ale esterilor acizilor aminobenzoici

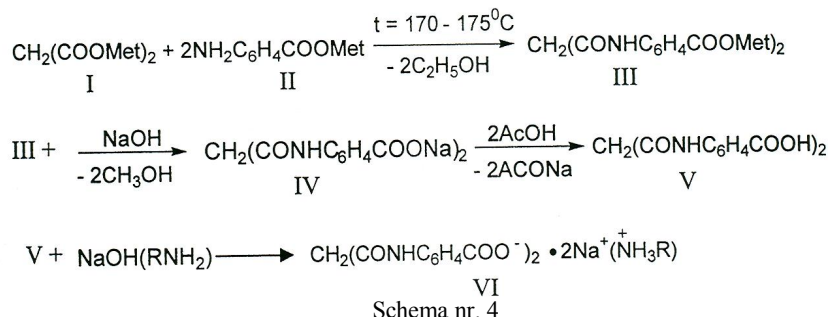
MD 2905 G2 2005.11.30



## MD 2905 G2 2005.11.30

4

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 întrebuințat 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*

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

15 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 20 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 25 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 C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>, 370.35:

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

30 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<sup>-1</sup> și 1620...1640 cm<sup>-1</sup>. Rezultatele analizelor confirmă structura simetrică liniară a N,N'-malonil-bis-diamidelor esterului dimetilic al acidului p-aminobenzoic.

35 *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 40 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.

Precipitatul ce s-a depus a fost separat prin filtrare și spălat de 2 ori cu apă și acetonă. După 45 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 C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>, 342.3:

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.

50

## MD 2905 G2 2005.11.30

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...1640 cm<sup>-1</sup> și cele din regiunea 1690...1700 cm<sup>-1</sup>, care pot aparține dimerilor acidului obținut. Rezultatele obținute demonstrează compoziția și structura acidului N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoic.

5

### (57) Revendicare:

10        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 inerți, **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...215°C.

15

### (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