



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 01178**

(22) Data de depozit: **17/11/2011**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29/11/2017** BOPI nr. **11/2017**

(41) Data publicării cererii:
30/08/2013 BOPI nr. **8/2013**

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

(72) Inventatori:
• **GUȚĂ RODICA, ȘOS. MIHAI BRAVU
NR. 315, BL. SB, ET. 9, AP. 49, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **PUTINĂ GABRIELA, CALEA VĂCĂREȘTI
NR. 220-224, BL. 69B, SC. 1, ET. 7, AP. 26,
SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **ILIE CORINA, STR. VALEA ARGEȘULUI
NR. 3, BL. D11, SC. E, ET. 2, AP. 46,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **ANDREESCU DOINA,
BD. ION MIHALACHE NR. 174, SC. A, ET. 2,
AP. 10, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;**

• **GHIȚĂ CRISTINA,
ȘOS. NICOLAE TITULESCU NR. 78, BL. 1,
SC. A, ET. 6, AP. 31, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **CĂPROIU MIRON TEODOR,
ALEEA BĂIUȚ NR. 13, BL. A 34, SC. A, ET. 3,
AP. 12, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **NEGREȘ SIMONA, ȘOS. GIURGIULUI
NR. 121, BL. 5, SC. 2, AP. 44, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **GANEA ELENA MARIA ANTONETA,
BD. IULIU MANIU NR. 144-146, BL. 34,
SC. A, ET. 1, A. 5, SECTOR 6, BUCUREȘTI,
B, RO;**
• **CIOBOTARU EMILIA, ȘOS. PANTELIMON
NR. 82, BL. 420A, SC. A, ET. 2, AP. 19,
SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
EP 0543662 B1

(54) **NOI DERIVAȚI DE ARILETANOLAMINĂ ȘI PROCEDEU
PENTRU PREPARAREA ACESTORA**



RO 128737 B1

1 Prezenta invenție se referă la derivați cu structură de ariletanolamine, utilizabili în
industria farmaceutică. Derivații cu structură de ariletanolamine sunt agoniști [3-3-
3 adrenergici și agenți antidiabetici și antiobezitate.

Acești compuși se obțin prin 3 metode generale descrise în literatură, și anume:

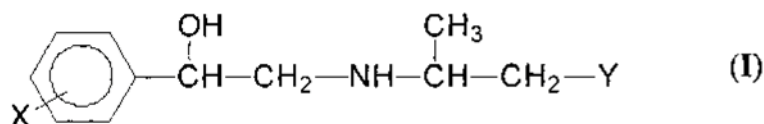
5 - aminarea reductivă a unor cetone cu o amină primară cu complecși NaBH_3CN ,
 $\text{Na}[\text{BH}(\text{OAc})_3]$, în prezență de acid acetic, în solvenți hidrocarburi clorurate (**J. Org. Chem.**
7 **1996, 61, 3849-3862; EP 0822185; RO 122454 B1**);

9 - condensarea unor cetone cu o amină primară, în benzen, la raport molar 1:1, la
temperatura de reflux, cu eliminare de apă ca azeotrop cu benzen, când se obține baza
Schiff, care în etapa următoare se reduce fie cu NaBH_4 , în prezență de solvenți polari (alcooli
11 inferiori), la temperatura de 0°C , fie cu hidrogen în prezență de oxid de platină, la tem-
peratură și presiune normale (**EP 0023385; EP 0070133**);

13 - condensarea unor cetone cu o amină primară, în etanol, la reflux, cu formarea bazei
Schiff, care, în etapa următoare, se reduce cu hidrogen în prezență de Pd/cărbune 10%, la
15 presiune și temperatură mai mare de 30°C (**EP 0023385**).

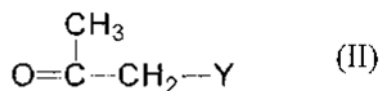
17 Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în obținerea derivaților de
ariletanolamină.

Derivații de ariletanolamină, conform invenției, cu formula generală (I):

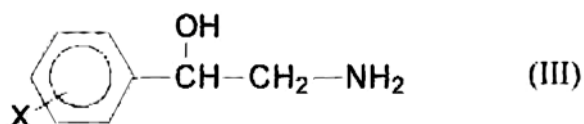


23 înlătură dezavantajele procedeele prezentate mai sus deoarece: X este H, 3-cloro, 4-cloro,
2,3-dicloro, 3-metoxi și Y este un rest de 4-carbopropoxi-fenoxi, 4-carbometoximetilen-fenoxi
25 sau 4-carbometoxietilen-fenoxi.

27 Procedeele de obținere a derivaților de ariletanolamină constă în aminarea reductivă
a cetonelelor aromatice cu formula (II):



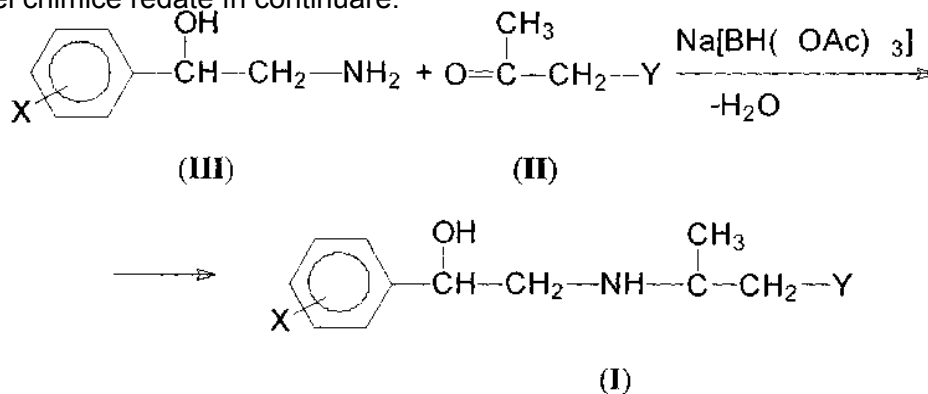
cu o amină primară cu formula generală (III):



37 în prezență de triacetoxiborohidură de sodiu, în dicloroetan, la raport molar
cetonă:amină: $\text{Na}[\text{BH}(\text{OAc})_3]$ de 1:1,25:2,5, la 25°C .

39 Invenția prezintă avantajul că lărgeste gama produselor din seria derivaților de
ariletanolamină cu noi compuși cu acțiune biologică, de puritate avansată, prin stabilirea unor
condiții optime de sinteză.

41 Derivații de ariletanolamină care fac obiectul cererii de brevet se obțin conform
reacției chimice redate în continuare:



RO 128737 B1

Se dă în continuare un exemplu de realizare a invenției.

Exemplu. *Esterul propilic al acidului 4-{2-[2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-propoxi}-benzoic*

Într-un balon de reacție de capacitate 100 ml se încarcă 20 ml 1,2-dicloroetan și 3 g complex triacetoxi borohidruă de sodiu (0,014 moli). Separat se prepară soluția de amină prin dizolvarea a 1,2 g 1-(3-clorofenil)-2-amino-etanol (0,007 moli) în 10 ml 1,2-dicloroetan, care se adaugă treptat, sub agitare, peste complex. Amestecul de reacție se agită circa 15...20 min la 25°C. Se adaugă apoi în masa de reacție, prin picurare, în timp de 5 min, o soluție de cetonă preparată prin dizolvarea a 1,32 g de ester propilic al acidului 4-(2-oxo-propoxi)-benzoic (0,0056 moli) în 10 ml 1,2-dicloroetan; amestecul se agită timp de 40 h la 25...28°C. Se neutralizează masa de reacție cu circa 25 ml soluție NaOH 3N, și se separă straturile formate. Stratul organic se spală cu apă la neutru, se anhidrizează și se concentrează la sec prin evaporare peliculară; din reziduu rezultat precipită produsul dorit prin triturare cu un amestec hexameter etilic 1:1. Se obțin 0,7 g cristale albe, cu p.t. = 87...89°C, conținut 99,5%.

Produsele obținute au fost analizate prin analiză elementală, spectrală (spectre IR, ¹H- și ¹³C-RMN) și prin dozare potențiomtrică pe funcția aminică.

Alți produși cu formula generală (I) se obțin după procedeul descris în exemplu.

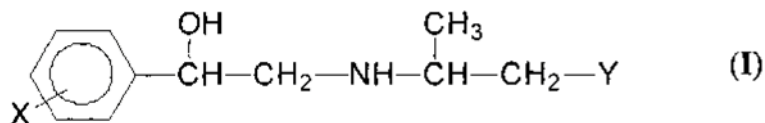
Se dau mai jos punctele de topire, randamentele și solvenții de precipitare:

Nr. crt.	X	Y	Solvent precipitare	P.t.	Randament
1	3-cloro	4-carbopropoxi-fenoxi	n-hexan:dietil-eter 1:1	87-89	32
2	H	4-carbopropoxi-fenoxi	n-hexan:dietil-eter 7:1	85-87	76
3	3-metoxi	4-carbopropoxi-fenoxi	diizopropileter	78-80	42
4	H	4- carbometoximetilen-fenoxi	n-hexan:dietil-eter 1:1	70-72	41
5	H	4-carbometoxietilen-fenoxi	dietileter	105-107	85
6	2,3-dicloro	4-carbometoxietilen-fenoxi	diizopropileter	81-83	61
7	3-metoxi	4-carbometoxietilen-fenoxi	dietileter	87-90	62
8	4-cloro	4-carbopropoxi-fenoxi	dietileter	87-91	50
9	2,3-dicloro	4-carbopropoxi-fenoxi	diizopropileter	86-88	40

RO 128737 B1

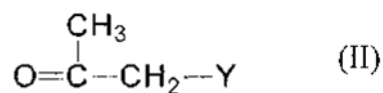
Revendicări

1. Derivați de ariletanolamină cu formula generală (I):

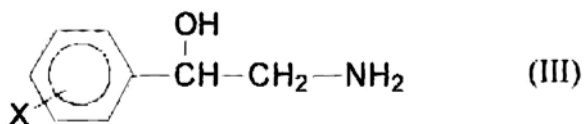


caracterizați prin aceea că: X este H, 3-cloro, 4-cloro, 2,3-dicloro, 3-metoxi și Y este un rest de 4-carbopropoxi-fenoxi, 4-carbometoximetilen-fenoxi sau 4-carbometoxietilen-fenoxi.

2. Procedeu de obținere a derivaților de ariletanolamină definiți în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** se supun aminării reductive cetonele aromatice cu formula generală (II)



cu o amină primară cu formula generală (III):



în prezență de triacetoxiborohidruură de sodiu, în dicloretan, la raport molar cetonă:amină:Na[BH(OAc)₃] de 1:1,25:2,5, la 25°C.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 571/2017