



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2011 01178

(22) Data de depozit: 17.11.2011

(41) Data publicării cererii:  
30.08.2013 BOPI nr. 8/2013

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

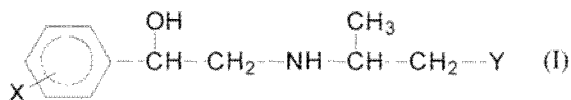
(72) Inventatori:  
• GUȚĂ RODICA, ȘOS. MIHAI BRAVU  
NR.315, BL.SB, ET.9, AP.49, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO;  
• PUTINĂ GABRIELA, CALEA VĂCĂREȘTI  
NR. 220-224, BL.69B, SC.1, ET.7, AP.26,  
SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;  
• ILIE CORINA, STR.VALEA ARGEȘULUI  
NR.3, BL.D11, SC.E, ET.2, AP.46,  
SECTOR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

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

(57) Rezumat:

Invenția se referă la derivați de ariletanolamină cu utilizare în industria farmaceutică și la un procedeu pentru prepararea acestora. Derivații conform invenției au formula generală I:



în care X reprezintă H, 3-clor, 4-clor, 2,3-diclor,

3-metoxi și Y poate fi un radical 4-carbopropoxi-fenoxi, 4-carbometoximetilen-fenoxi sau 4-carbometoxietilen-fenoxi. Procedeu conform invenției constă în aminarea reductivă a unor cetone aromatice cu amine primare, în prezență de triacetoxi borohidruură de sodiu, la un raport molar cetonă:amină:Na[BH(OAc)3] de 1:1,25:2,5, în hidrocarburi clorurate la temperatura de 25°C.

Revendicări: 1



15

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENTII S. M.  
Centru de servicii de brevete  
a 2011 01178  
17-11-2011

### Descrierea brevetului

## NOI DERIVATI DE ARILETANOLAMINA SI PROCEDEU PENTRU PREPARAREA ACESTORA

**Autori:** Guță Rodica, Putină Gabriela, Ilie Corina, Andreescu Doina, Ghiță Cristina, Căproiu Miron Teodor, Negreș Simona, Ganea Elena Maria Antoneta, Ciobotaru Emilia

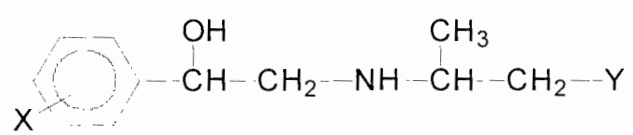
Prezenta invenție se referă la derivați cu structură de ariletanolamine, utilizabili în industria farmaceutică. Derivații cu structură de ariletanolamine sunt agoniști  $\beta$ -3-adrenergici și agenți antidiabetici și antiobezitate.

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

- aminarea reductivă a unor cetone cu o amină primară cu complecși  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{Na}[\text{BH}(\text{OAc})_3]$ , în prezență de acid acetic, în solvenți hidrocarburi clorurate (*J. Org. Chem.* 1996, 61, 3849-3862; EP 0822185; RO 122454B1);
- 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  $\text{NaBH}_4$ , în prezență de solvenți polari (alcooli inferiori), la temperatura de  $0^\circ\text{C}$ , fie cu hidrogen în prezență de oxid de platină, la temperatură și presiune normale (EP 0023385; EP 0070133);
- 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/carbune 10%, la presiune și temperatură mai mare de  $30^\circ\text{C}$  (EP 0023385).

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

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



(I)

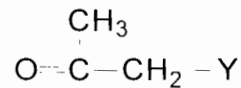
Înlătura dezavantajele procedeelelor prezentate mai sus deoarece:

X este H, 3-cloro, 4-cloro, 2,3-diclolo, 3-metoxi și



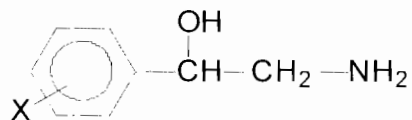
Y este un rest de 4-carbopropoxi-fenoxi, 4-carbometoximetilen-fenoxi sau 4-carbometoxietilen-fenoxi.

Procedeul de obținere a derivaților de ariletanolamină constă în aminarea reductivă a cetonelor aromatice cu formula (II):



(II)

cu o amină primară cu formula generală (III):

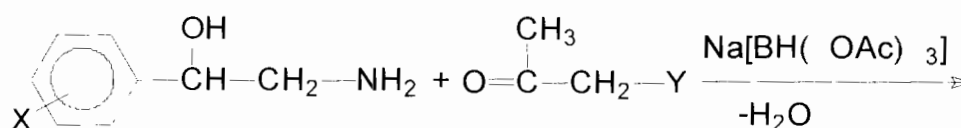


(III)

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

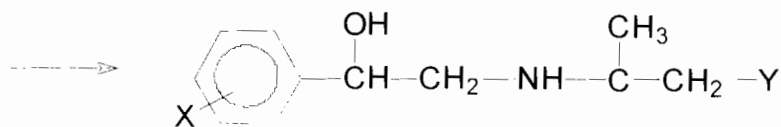
Invenția prezintă avantajul ca lărgeste gama produselor din seria derivaților de ariletanolamină cu noi compuși cu acțiune biologică, de puritate avansată, prin stabilirea unor condiții optime de sinteză.

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



(III)

(II)



(I)

Se dă în continuare un exemplu de realizare a invenției:

**Exemplul 1.** 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 borohidruură 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 cca. 15-20 minute la 25°C. Se adaugă apoi în masa de reacție, prin picurare, în timp de 5 minute, 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 cca 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 reziduiul rezultat precipită produsul dorit prin triturare cu un amestec hexan:eter 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, <sup>1</sup>H- și <sup>13</sup>C-RMN) și prin dozare potențiomtrică pe funcția aminică.

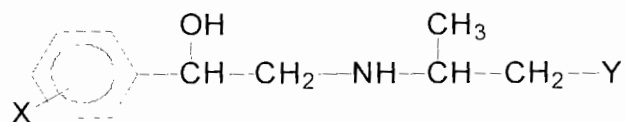
Alți produși cu formula generală (I) se obțin după procedeul descris în exemplul 1.

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

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

### Revendicări

1. Derivați ariletanolamină cu formula generală (I):



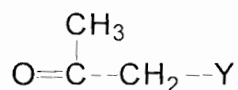
(I)

caracterizați prin aceea că:

X este H, 3-cloro, 4-cloro, 2,3-dicloro, 3-metoxi și

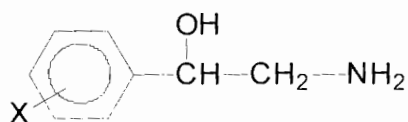
Y este un rest de 4-carbopropoxi-fenoxi, 4-carbometoximetilen-fenoxi sau 4-carbometoxietilen-fenoxi.

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



(II)

cu o amină primară cu formula generală (III):



(III)

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

