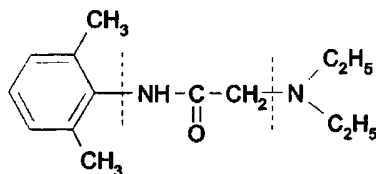


RO 122199 B1

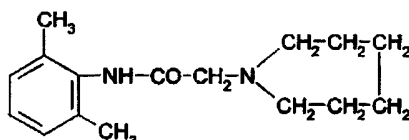
Invenția se referă la un procedeu de obținere a derivaților de 2-fenoxiacetildifenilamină. Löfgreen a arătat că aminoacetanilidele au proprietăți anestezice locale asemănătoare cu ale cocainei (N. Löfgreen, Arkiv, Kemi, Mineral Geol; (1946), A22, **18**, 30; CA. 43, 1021f, 1949 și CA. 43, 10022d).

Dintre aminoacetanilidele sintetizate și testate, cea mai activă, 2-N-dietil-amino-acetil-2',6'-dimetilanilina:

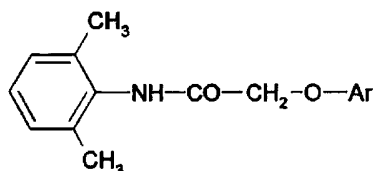


a devenit medicament și se folosește cu DCI lidocaină.

Grupa dialchilamino a fost înlocuită și cu amine secundare ciclice. O acțiune anestezică, comparabilă cu a lidocainei, dar și o acțiune antifibrilantă a avut 2-N-perhidroazepino-acetil-2',6'-dimetilanilina (M. Iovu, L. Murgu, C. Bura, M. Gherghișor, *Revista de Chimie*, 1982, **33**, 7, 601) numită cu DCI pincaïnă (A.S. DellCorral, A.G. Ramos, Brevet **513918**, 1982)



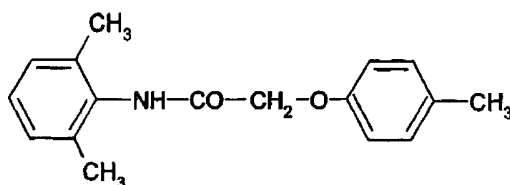
Într-o invenție (M. Iovu, F. Ispas **78807**, 1982) a fost descrisă obținerea de amidoeteri în care grupa amină secundară este înlocuită cu o grupă ariloxi:



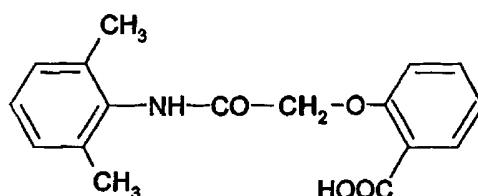
în care Ar poate fi: fenil, 2-, 3- sau 4-fenilmetil, 2,5-, 3,5-, 2,6-dimetilfenil, 5-etil, 3-metilfenil, 2,4,6-trimetilfenil, 3-metil, 6-izopropilfenil, 2-metil, 6-terțbutilfenil, 4-ciclopentilfenil, 4-ciclohexilfenil, 2-clorofenil, 2,5-diclorofenil, 2-bromofenil, 2,6-dimetil, 4-ciclohexilfenil, 4-bromofenil sau 2,4,5-triclorofenil.

Studiul farmacologic experimental (M. Iovu, L. Murgu, C. Bura, M. Gherghișor, *Revista de Chimie*, 1982, **33**, 7, 601) a scos în evidență acțiunea anestezică locală și acțiunea antifibrilantă (antiaritmică) a fenoxiacetanilidelor.

Cea mai activă a fost 4-metilfenoxiacetil-2',6'-dimetilanilina:



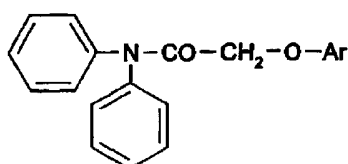
De asemenea, pentru diversificarea activității farmacologice au fost sintetizate saliciloxiacetanilide în molecula cărora un rest de acid salicilic este legat eteric de acetanilide (F. Nicolescu, *Teză de Doctorat*, UMF București, 1998):



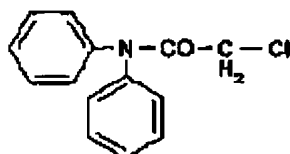
Până acum nu au fost sintetizate fenoxiacetanilide în molecula cărora hidrogenul de la azotul amidic să fie substituit.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în obținerea derivaților de 2-fenoxiacetildifenilamină.

Procedeul de obținere a derivaților de 2-fenoxiacetildifenilamină cu formula:



în care Ar este: C_6H_5 -, $CH_3-C_6H_4$ -, $Cl-C_6H_4$ -, prin reacția de condensare dintre 2-cloroacetildifenilamina cu formula:



cu fenoxizi alcalini cu formula:

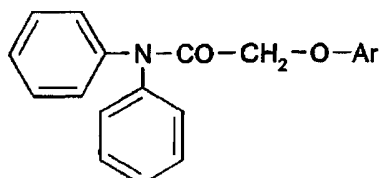


în care R este H, CH_3 -, Cl-, în etanol absolut conform invenției, înlătură dezavantajele menționate în stadiul tehnicii, prin aceea că masa de reacție se încălzește timp de 10...13 min în cuptorul cu microunde, pentru obținerea fenoxizilor alcalini, apoi se adaugă 2-cloroacetildifenilamina, amestecul obținut se menține în continuare timp de 20...26 min la microunde și se separă prin răcire și filtrare.

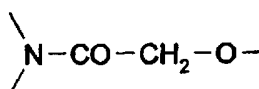
Procedeul conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- se micșorează timpul de sinteză,
- reacția decurge cu mai puține pericole.

În invenție sunt descriși derivații de 2-fenoxiacetildifenilamină:



în care, hidrogenul amidic este substituit cu un al doilea radical fenil. Cei doi radicali fenil exercită o atracție mai puternică asupra electronilor neparticipanți ai azotului, modificând astfel distribuția electronilor din grupa anestezioforă:



RO 122199 B1

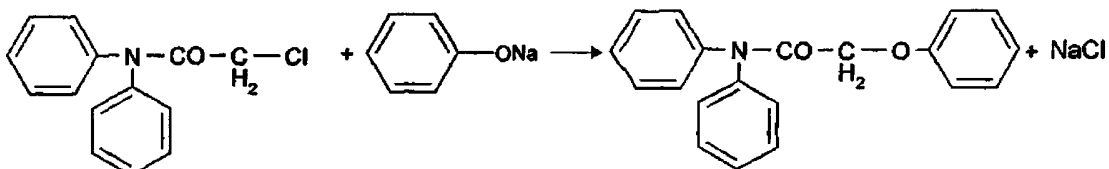
Se dau în continuare 3 exemple de realizare a compușilor conform invenției

Exemplul 1. Obținerea fenoxiacetildifenilaminei

În vasul de reacție de 50 ml cu șlif, se introduc: 0,1882 g fenol (1/500 moli), 0,0800 g hidroxid de sodiu (1/500 moli) și 4 ml etanol absolut. Se pune vasul la cuptorul cu microunde timp de 10 min, la ușoară încălzire pentru a obține fenoxidul de sodiu:



Se adaugă 0,4914 g cloroacetildifenilamină (1/500 moli) și se ține la cuptor 26 min. Se răcește, se filtrează, se spală cu etanol și apă.



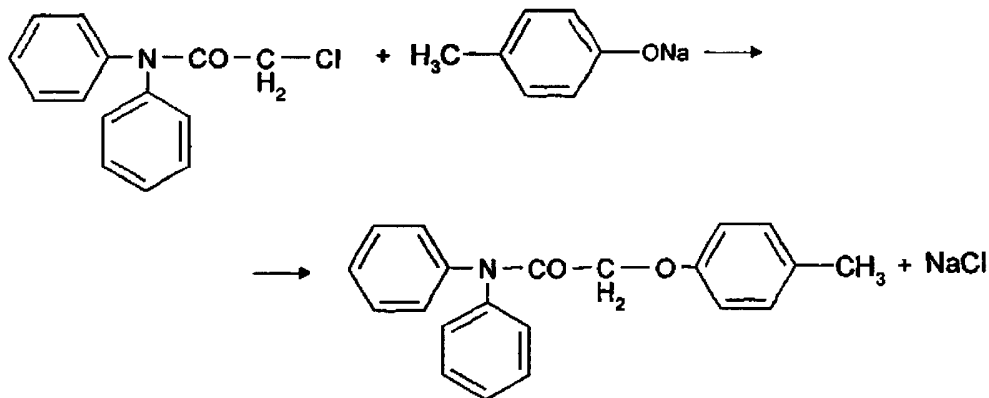
Produsul, fenoxiacetildifenilamina, aproape alb, cu cristale plate de diverse forme geometrice, s-a obținut cu un randament de 47,93% și are punctul de topire egal cu 135,5°C. IR: $\nu_{\text{C=O}}$ 1689 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C-O as}}$ 1232 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C-O s}}$ 1085 cm^{-1} .

Exemplul 2. Obținerea 4-metilfenoxiacetildifenilaminei

În vasul de reacție de 50 ml cu șlif, se introduc: 0,2162 g *p*-crezol (1/500 moli), 0,0800 g hidroxid de sodiu (1/500 moli) și 4 ml etanol absolut. Se pune vasul la cuptorul cu microunde timp de 13 min, la ușoară încălzire, pentru a obține *p*-crezolatul de sodiu:



Se adaugă 0,4914 g cloroacetildifenilamina (1/500 moli) și se ține la cuptor 20 min. Se răcește, se filtrează, se spală cu etanol și apă.



Produsul, 4-metilfenoxiacetildifenilamina, sub formă de pulbere albă cu cristale aciculare adunate în snopi, s-a obținut cu un randament de 31,87% și are punctul de topire egal cu 129-130°C. IR: $\nu_{\text{C=O}}$ 1693 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C-O as}}$ 1236 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C-O s}}$ 1083 cm^{-1} .

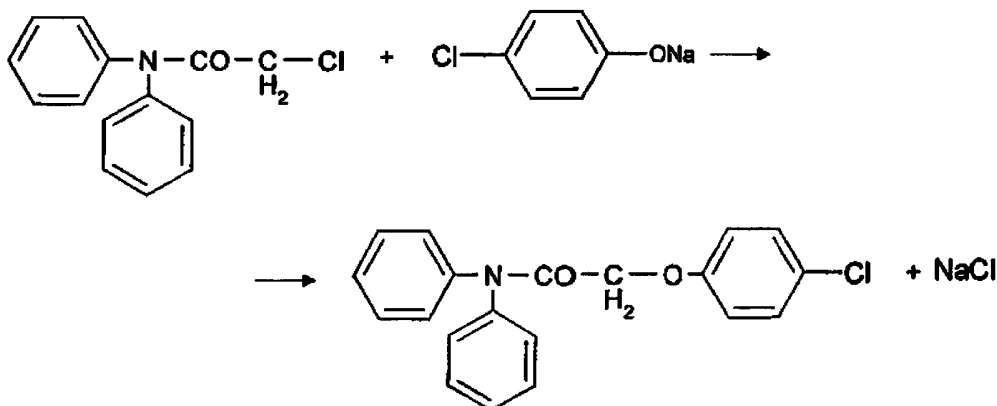
Exemplul 3. Obținerea 4-clorfenoxiacetildifenilaminei

În vasul de reacție de 50 ml cu șlif, se introduc: 0,257 g *p*-clorfenol (1/500 moli), 0,0800 g hidroxid de sodiu (1/500 moli) și 4 ml etanol absolut. Se pune vasul la cuptorul cu microunde timp de 10 min, la ușoară încălzire, pentru a obține *p*-clorfenolatul de sodiu:



RO 122199 B1

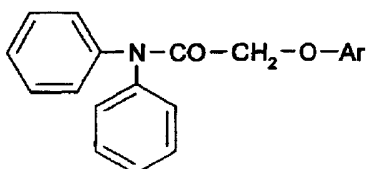
Se adaugă 0,4914 g cloroacetildifenilamina (1/500 moli) și se ține la cuptor 20 min.
Se răcește, se filtrează, se spală cu etanol și apă.



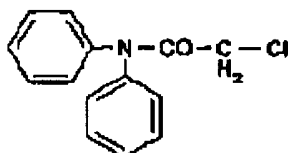
Produsul, 4-clorfenoxiacetildifenilamina, sub formă de pulbere albă amorfă, s-a obținut cu un randament de 53,27% și are punctul de topire egal cu 123-124°C. IR: $\nu_{\text{C=O}}$ 1684 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C-O as}}$ 1250 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C-O s}}$ 1066 cm^{-1} .

Revendicare

Procedeu de obținere a derivaților de 2-fenoxiacetildifenilamină cu formula:



în care Ar este: C_6H_5^- , $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4^-$, $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4^-$, prin reacția de condensare dintre 2-cloroacetildifenilamina cu formula:



cu fenoxizi alcalini cu formula:



în care R este H, CH_3^- , Cl^- , în solvent caracterizat prin aceea că masa de reacție se încălzește timp de 10...13 min în cuptorul cu microunde, pentru obținerea fenoxizilor alcalini, apoi se adaugă 2-cloroacetildifenilamina, amestecul obținut se menține în continuare timp de 20...26 min la microunde, și se separă prin răcire și filtrare.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci