

ROMANIA

(19) OFICIUL DE STAT
PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
București



(11) Nr. brevet: 111461 B
(51) Int.Cl.⁶ C 07 D 473/08

(12)

BREVET DE INVENTIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: 143911

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(22) Data de depozit: 25.01.1990

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(30) Prioritate:

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(41) Data publicării cererii:
29.02.1996 BOPI nr. 2/1996

(87) Publicare internațională:
Nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
31.10.1996 BOPI nr. 10/1996

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 88943; 86164

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(71) Solicitant: Institutul de Medicină și Farmacie, Iași, RO

(73) Titular: (72)

(72) Inventatori: Dănilă Gheorghe, Ungureanu Margareta, Iași, RO

Mandatar:

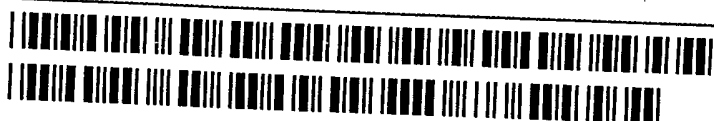
(54) Derivat nitroesteric al teofilin-8-p-nitrofenacilhidrazonei și procedeu de preparare

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la N-(2-hidroxietil)-p-nitrofenacil-8-teofilinhidrazona, precum și la un procedeu de preparare a acesteia. Procedeu constă în reacționarea ω-brom-p-nitrofenacil-8-teofilinhidrazonei cu azotat de nitromonoetanolamină, în mediu de dimetilformamidă, în prezența carbonatului

de potasiu anhidru. Derivatul este un compus de culoare maron, cu punct de topire = 172 ... 174°C, solubil în solvenți organici, greu, insolubil în apă, cu proprietăți antihipertensive și coronarodilatatoare.

Revendicări: 2

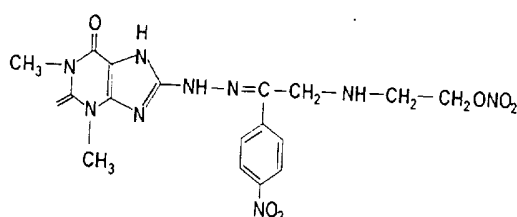
RO 111461 B



Prezenta invenție se referă la un derivat al teofilin-8-*p*-nitrofenacilhidrazonului, care poate fi utilizat ca substanță activă, la nivelul aparatului cardiovascular și la un procedeu de preparare a acestuia.

Sunt cunoscuți derivați ai 8-hidrazinoteofilinei cu activitate farmacologică, manifestând proprietăți antihipertensive și coronarodilatatoare (**RO 88943, 91712**).

Derivatul conform invenției este azotat de N-(2-hidroxietil)-*p*-nitrofenacil-8-teofilinhidrazona cu formula structurală



având un punct de topire de 172 ... 174°C, solubil în dimetilformamidă, acetonă, greu solubil în alcool metilic, alcool etilic, insolubil în apă, eter etilic, manifestând proprietăți antihipertensive și coronarodilatatoare.

Procedeu de preparare a acestui derivat constă în tratarea ω-bromonitrofenacil-8-teofilinhidrazonului cu azotat de nitromonoetanolamină în mediu de dimetilformamidă, în prezența carbonatului de potasiu anhidru, încălzirea la temperatura de reflux 6 ore, filtrarea masei de reacție, concentrarea filtratului la vid de 1/4 volum, răcirea acestuia și aducerea peste apă răcită, iar precipitatul format se filtrează, se usucă la temperatura camerei, după care se purifică prin recristalizare din alcool etilic.

Invenția prezintă avantaje, prin aceea că extinde gama derivaților 8-hidrazinoteofilinei cu un compus ce poate fi utilizat pentru proprietățile sale hipertensive și coronarodilatatoare.

Se dă, în continuare, un exemplu de realizare a procedurii conform invenției.

Un amestec format din 4,36 g (0,01 mol) ω-bromo-*p*-nitrofenacil-8-teofilinhidrazona, 250 ml dimetilformamidă,

1,69 ml (0,01 mol) azotat de nitromonoetanolamină și 1,38 g (0,01 mol) carbonat de potasiu anhidru se încălzește la temperatura de reflux timp de 6h, după care se filtrează fierbinte. Filtratul se concentrează la vid la 1/4 volum, se răcește și sub agitare se aduce în fir subțire peste 150 ml apă răcită. Precipitatul format se filtrează, iar apoi se usucă la temperatura camerei. După purificare, prin recristalizare din alcool etilic, produs de culoare maron cu punct de topire = 172 ... 174°C, solubil în dimetilformamidă, acetonă, greu solubil în alcool metilic, alcool etilic, insolubil în apă, eter etilic.

Structura chimică a fost confirmată prin analiză elementară de C, H, N, și analiză spectrală în IR.

Formula moleculară : $C_{17}H_{19}O_7N_9$

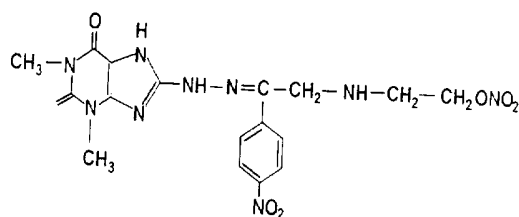
Greutatea moleculară : 461,17

Calculat % : C 44,27; H 4,11; N 27,19

Găsit: % : C 44,38; H 4,32; N 27,52

Revendicări

1. Derivat al 8-hidrazinoteofilinei, caracterizat prin aceea că este azotat de N-(2-hidroxietil)-*p*-nitrofenil-8 teofilinhidrazona cu formula structurală :



și este un produs de culoare maron, cu punct de topire = 172 ... 174°C solubil în dimetilformamidă, acetonă, greu solubil în alcool metilic, alcool etilic, insolubil în apă, eter etilic, cu proprietăți antihipertensive și coronarodilatatoare.

2. Procedeu de preparare a azotatului de N-(2 hidroxietil)-*p*-nitrofenil-8-teofilinhidrazonă, caracterizat prin aceea că se tratează ω-bromo-*p*-nitrofenacil-8-teofilinhidrazona cu azotat de nitromonoetanolamină în mediu de dimetilformamidă în prezența carbonatului de

potasiu anhidru, încălzire la temperatura de reflux 6 ore, filtrarea masei de reacție, concentrarea filtratului la vis la un sfert din volum, răcirea acestuia și aducerea peste apă răcită, iar precipitatul

format se filtrează, se usucă la temperatura camerei, după care se purifică prin recristalizare din alcool etilic.

Președintele comisiei de examinare: **chim. Ștefan Rodica**

Examinator: **ing. Orășeanu Cornelia**