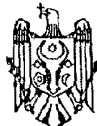




MD 1574 C2

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 1574⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.⁷: C 07 C 13/20, 211/86, 309/32,
335/02, 405/12, 407/06;
A 61 K 31/365, 31/44;
A 61 P 31/04, 31/12, 31/18

(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: 99-0187
(22) Data depozit: 1999.06.04

(43) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului cu
examinarea în fond:
2000.12.31, BOPI nr. 12/2000

(71) Solicitanți: Institutul de Chimie al Academiei de Științe a Republicii Moldova, MD; Institutul Național de Farmacie, MD

(72) Inventatori: Șepeli Felix, MD; Valica Vladimir, MD; Taban Tatiana, MD; Krimer Miron, MD; Șepeli Diana, MD

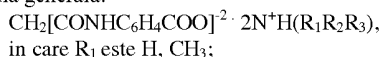
(73) Titulari: Institutul de Chimie al Academiei de Științe a Republicii Moldova, MD; Institutul Național de Farmacie, MD

(54) Săruri de alchilamoniu ale acidului N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoic, procedeu de obținere și utilizarea lor în calitate de remediu hipotensiv și antiaritmie

(57) Rezumat:

Invenția se referă la domeniul chimiei, în special la derivații acidului N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoic, care posedă activitate biologică și poate fi utilizată în medicină.

Sunt revendicate sărurile de alchilamoniu ale acidului N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoic cu formula generală:



R₂ - H, CH₃, C₂H₅, C₂H₄OH;
R₃ - C₂H₅, C₂H₄OH, C₃H₆OH, CH(CH₃)-(CH₂)₃-N(C₂H₅)₂,

și de asemenea, procedeul de obținere și utilizarea acestor compuși în calitate de remediu hipotensiv și antiaritmie.

Revendicări: 3

MD 1574 C2

3

Descriere:

Invenția se referă la domeniul chimiei, în special la derivații acidului N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoic, care posedă activitate biologică și poate fi utilizată în medicină în calitate de remediu hipotensiv și antiaritmice.

5 Astfel de maladii cardiovasculare ca hipertensiunea, infarctul miocardic, ateroscleroza etc. sunt foarte des cauzate de dereglarea ritmului contracțiilor cardiace care agravează evoluția clinică și consecințele patologiilor cardiovasculare (PCV).

Cele mai eficiente preparate medicamentoase pentru tratarea PCV sunt cele, care posedă efecte farmacologice sumare, inclusiv antiaritmice.

10 Recent au fost obținute și studiate proprietățile farmacologice ale unor derivați ai acidului N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoic (I), în special al sării lui disodice (II), care manifestă proprietăți bine pronunțate coronarodilatatorii, hipotensive și influențează semnificativ asupra metabolismului lipoidic la ateroscleroză [1].

15 Lărgirea spectrului de acțiune a compusului I și majorarea efectului curativ determină atribuirea substanței date a efectului antiaritmice cu menținerea proprietăților pozitive față de PCV, care au fost descoperite recent pentru sarea lui disodică.

La examinarea structurii chimice a unor preparate antiaritmice pot fi relevate fragmente de natură bazică, care posedă specificitate farmacologică. Așa fel de fragmente sunt alchilaminele, diaminele, aminoalcooli și substanțe individuale similare ca structură și proprietăți [2].

20 La obținerea substanțelor antiaritmice cunoscute introducerea în molecula finală a preparatului a unui fragment aminic se realizează pe baza formării legăturii covalente -O-CO-R; =N-CO-R cu ajutorul grupei esterice sau grupei amidice.

25 Astfel, la novocainamidă alipirea β-dietilaminoetilaminei la molecula acidului p-aminobenzoic se realizează pe baza formării legăturii covalente rezistente -NH-CO-R la acilarea p-dietilaminoetilaminei cu cloranhidrida acidului p-nitrobenzoic și reducerea ulterioară a grupei nitro.

30 O serie de anestezice așa ca lidocaina (xicaina), obzidan, trimecaina posedă paralel cu acțiunea anestezică efect antiaritmice considerabil. Pentru obținerea lor la molecula dimetilamilinei se lipește grupa dietilaminoacetică la fel pe baza legăturii ce se formează la acilarea derivatului anilinei cu cloranhidrida acidului cloracetic [3].

Printre derivații acidului p-aminobenzoic au fost obținuți compuși similari după structură atât cu compuși I și II, cât și cu compuși ce fac parte din soluția prezentă. Așa, la malonarea bazelor novocainei și novocainamidei cu 1,3-dioxalenă au fost obținute corespunzător N,N'-malonil-bis-novocaina (III) și N,N'-malonil-bis-novocainamida (IV).

35
$$\text{CH}_2[\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_2 \quad \text{III}$$
$$\text{CH}_2[\text{CONHC}_6\text{H}_4\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_2 \quad \text{IV}$$

După cum putem vedea din formulele de structură alipirea componenței dietilaminoetilei a compușilor obținuți cu segmentul central al moleculei rezultă datorită legăturii covalente rigide care este formată cu ajutorul grupelor esterice sau amidice.

40 S-au studiat proprietățile farmacologice ale diclorhidraților lor solubili în apă în comparație cu novocaina, novocainamida și sarea disodică a acidului malonic.

Acțiunea antiaritmice s-a studiat pe modelul aritmiei aconitice. Conform datelor obținute putem trage concluzia că malonarea duce la majorarea acțiunii antiaritmice a aminocomponentelor inițiale [4].

45 Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este obținerea substanței medicamentoase ce posedă concomitent acțiune antiaritmice și hipotensivă.

Esența invenției constă în obținerea sărurilor alchilaminice ale acidului N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoic cu formula generală:

50
$$[\text{OOC}-\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{COO}]^2 2\text{NH}^+(\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3)$$

unde:

$\text{R}_1 = \text{H}, -\text{CH}_3; \text{R}_2 = \text{H}, -\text{CH}_3, -\text{C}_2\text{H}_5, -\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$

$\text{R}_3 = \text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2, -\text{C}_2\text{H}_5, -\text{C}_3\text{H}_6\text{OH}, -\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}, \text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$

Ca substanțe inițiale pentru obținerea sărurilor alchilaminice ale acidului N,N'-malonil-p-aminobenzoic se utilizează acidul N,N'-malonil-p-aminobenzoic și alchilaminele cu formula generală $\text{N}(\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3)$ unde:

$\text{R}_1 = \text{H}, -\text{CH}_3$

$\text{R}_2 = \text{H}, -\text{CH}_3, -\text{C}_2\text{H}_5, -\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$

$\text{R}_3 = -\text{C}_2\text{H}_4\text{NH}_2, -\text{C}_2\text{H}_5, -\text{C}_3\text{H}_6\text{OH}, -\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}, -\text{CH}(\text{OH})_3-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$

MD 1574 C2

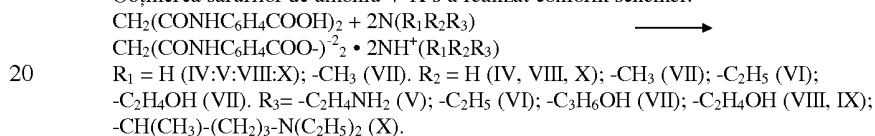
4

Sărurile alchilaminice ale acidului N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoic cu formula de structură generală definită anterior se administrează ca remedii medicamentoase ce posedă acțiune hipotensivă și antiaritmică.

5 Pentru accentuarea efectului antiaritmice al derivaților acidului N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoic I se propune imbinarea componentelor aminice cu caracter bazic cu fragmentul acidului bibazic al compusului I pe baza formării legăturii bipolare ionice din acidul bibazic I și alchilamine, ceea ce poate fi considerată ca una din cele mai simple.

Ca rezultat al reacțiilor efectuate a fost obținut un șir de săruri alchilaminice ale acidului N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoic care cum se va arăta mai jos posedă acțiune antiaritmică și hipotensivă.
10 La interacțiunea în mediu apos din compusul I și etilendiamina, dietilamina, dimetilaminopropanolul, etanolamina, dietanolamina, 1-dietil-amino-4-aminopentanol în raport molar 1:2 au fost obținute corespunzător: N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoatul de amoniu (V), N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoatul de di/di-etilamoniu (VI), N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoatul de di/γ-oxipropildimetil-amoniu (VII), N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoatul de di/β-oxietil)amoniu (VIII),
15 N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoatul de di/di-β-oxietil)amoniu (IX), N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoatul de di/α-metil-δ-dietilaminobutil)amoniu (X).

Obținerea sărurilor de amoniu V-X s-a realizat conform schemei:



Structura compușilor V-X a fost demonstrată prin rezultatele analizei cantitative a elementelor, spectroscopiei în IR, determinării masei moleculare și dozării substanței inițiale I și aminei legate
25 cu ea sub formă de hidrociorură.

Substanța inițială I a fost obținută conform procedeele descrise recent, spectrele în IR au fost înregistrate la aparatul UR-20 în ulei de vaselină. Masele moleculare ale compușilor (V-X) s-au determinat prin titrare cu sol. H_2SO_4 0,1 mol/l, (indicator-metiloranj). Raportul componentelor
30 amine și acide V-X se determină după masa I, ce se precipită la tratarea soluțiilor apoase ale sărurilor cu amine cu exces de HCl. Componenta aminică se obține la evaporarea filtratului și uscarea rezidului până la masă constantă.

Componenta sărurilor aminelor corespunzătoare se calculează după datele maselor determinate și rezultatele titrării.

Datele analitice și randamentul compușilor V-X sunt prezentate în tabelul 1.

35 *Exemplu:* N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoatul de di/β-oxietil)amoniu (VIII).

50 50 g (0,146 mol), acid I au fost suspendate în 100 ml apă, la suspensia obținută s-au adăugat 18 g (0,295 mol) etanolamină proaspăt distilată pentru solubilizarea completă a compusului I, masa de reacție s-a încălzit timp de 30 min pe baia de apă fierbândă. Soluția sării s-a tratat cu cărbune activat și s-a filtrat, filtratul s-a concentrat prin evaporare până la apariția precipitatului. Soluția concentrată obținută la încălzire s-a diluat cu alcool izopropilic 1:10 la agitare intensă și s-a lăsat
40 timp de 24 h la rece. Precipitatul obținut s-a filtrat, s-a spălat de 2 ori cu alcool izopropilic rece. Sarea obținută s-a uscat 10-15 h în vid deasupra NaOH, apoi la temperatura $100 \pm 2,5^\circ\text{C}$ până la masă constantă. S-au obținut 589 g (86,9%). P.t. $280-290^\circ\text{C}$. S-a determinat, %: C - 54,62; H - 6,83; N - 11,92; M - 470,9; $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_8$. S-a calculat, %: C - 54,30; H - 6,07; N - 12,06; M - 464,48.
45 Spectrul în IR (ν max. cm^{-1}): 3330-3210 (OH); 2550-2115 ($-\text{NH}^+(\text{R})_3$); 1580-1405 ($-\text{RCOO}^-$); 1660-1665 ($-\text{CONH-R}$). (Накасини К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. М. Мир, 1965).

Compușii V-VII, IX, X au fost obținuți și caracterizați similar. Substanțele obținute nu se topesc la încălzire, și au un interval mare de temperaturi de descompunere, începând cu 280°C .

50 Determinarea toxicității acute s-a efectuat la 120 șoareci masculi prin administrarea soluțiilor apoase de 5-10% intraperitoneal.

Cercetarea influenței compușilor V-X asupra tensiunii arteriale (TA) s-a efectuat la pisici sub anestezie cu eter și barbitol, care se administrau i/v în doze de 10...25 mg/kg. Nivelul TA se înregistrează peste fiecare 30 min.

55 Efectul antiaritmice al substanțelor V-X a fost studiat la 110 șobolani albi cu masa corporală 180-200 g, pe fond de aritmie aconitinică, modelată prin administrarea intraabdominală a soluției apoase de aconitină în doză de 0,008 mg/kg. Administrarea dozei sus-numite de aconitină provoacă aritmie

MD 1574 C2

5

stabilă timp de 6-7 h la animalele experimentale. După fixarea aritmiei se administrau preparatele cercetare în doză de 15 mg/kg și se înregistra timpul de încetare a aritmiei.

5 Efectul anticoagulant al preparatelor s-a cercetat după metoda Mace și Magroe (Смирнова Л.Г., Кост Е.А., М. Медицинская литература, 1960, с. 81). Experiențele s-au efectuat cu 60 șobolani albi 180-200 g, cărora zilnic, în decurs de 10 zile li se administrau i/m soluțiile substanțelor nominalizate în doză de 15 mg/kg. La finele administrării preparatului s-a recoltat sange din incizia la baza cozii șobolanului sub anestezie locală. Pentru cercetare s-a ales picătura a treia sau a patra de sange. Proba la capacitatea de coagulare a sangelui recoltat se efectua la fiecare 30 s.

10 Rezultatele cercetărilor s-au prelucrat conform metodei modificate a suprafețelor (Лившиц П.З., Фармакология и токсикология, 1975, № 1, с. 113-117, 497-502) și aprecierii cantitative a efectului farmacologic [16]. Rezultatele cercetărilor farmacologice de bază sunt reflectate în tab. 2.

Valoarea indicelui LD₅₀ al tuturor compușilor s-a dovedit a fi mai mică comparativ cu substanța II. O diminuare considerabilă (20-30%) s-a constatat la compușii V și IX.

15 Efectul hipotensiv al substanțelor V-X, în funcție de structura componentei aminice, a deviat semnificativ, atât după durata manifestării efectului, cât și după timpul atingerii valorii minime a TA și după durata efectului hipotensiv.

Substanțele V-X în doză de 10 mg/kg nu influențează esențial asupra TA. Compușii V și VIII în doză de 25 mg/kg s-au dovedit a fi inactivi, pe când substanțele VI, VIII, IX, X posedau efect hipotensiv accentuat.

20 Efectul se manifestă mai activ la compușii IX, VII, substanța X micșorează TA cu mult mai tardiv.

Diminuarea maximă și cea mai pronunțată a TA este caracteristică compușilor VII, X. Un efect prelungit de micșorare a TA a fost înregistrat la substanța VII, pe când durata acțiunii la compușii VII, IX, X este cca de 2 ori mai mică decât la substanța VI. Datele obținute anterior pentru substanța II în caz de administrare în doză de 10-15 mg/kg, contribuiau la scăderea moderată a TA, iar în doză de 25-50 mg/kg, cauzau micșorarea considerabilă a TA, practic la nivelul caracteristic pentru compușii VII, IX.

30 Utilizarea compușilor V-X pe fond de aritmie aconitinică reduce durata ei cu 30-50%, pe cand substanța II exercită efect antiaritmie moderat. Novocainamida, în experiența dată, reduce durata aritmiei cu 35-40%.

La compusul VII cel mai aproape după structura componentei aminice de novocainamidă, a fost observat efectul antiaritmie pe fond de aritmie, provocat de utilizarea strofantinei. Utilizarea în scop profilactic a compusului VII în doză de 25 mg/kg cu 10 min înainte de administrarea strofantinei, a prevenit moartea a doi cotei din trei luați în experiment.

35 Efectul anticoagulant a fost depistat la toate preparatele studiate. Majorarea mai evidentă a duratei de coagulare a sangelui (cu 3-4 min) s-a înregistrat la compușii VI, VII, X în raport cu substanța II.

Rezultatele cercetărilor farmacologice au arătat că:

40 1. Introducerea cationului Na⁺ al compusului I cu cationi de alchilamoniu reduce semnificativ toxicitatea.

2. Acțiunea hipotensivă a sărurilor de alchilamoniu, la VI, VII, IX, X se menține la nivelul II sau îl depășește. Efectul hipotensiv se manifestă mai repede în cazul prezenței grupelor hidroxil în poziția β la compusul IX, dar durata acțiunii hipotensive se majorează în lipsa lor (compusul VII). Sărurile de alchilamoniu nu posedă acțiunea hipotensivă (compușii V și VIII).

45 3. Lipsa cationului Na⁺ și prezența cationului de amoniu la compusul I duce la apariția proprietăților farmacologice noi - antiaritmice, care lipsesc la II.

4. Cationii de alchilamoniu ai compusului I măresc termenul de coagulare a sangelui în raport cu substanța II.

50 Deci, pe baza exemplului acidului N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoic este demonstrată posibilitatea schimbării dirijate a proprietăților farmacologice la compuși, ce posedă deja efecte farmacologic stabilite pe baza formării ionice cu fragmentele structurale ale substanțelor medicamentoase, acțiunea specifică a cărora e necesar de a fi generată sau accentuată la compusul de bază.

55 Conform datelor tab. 2 rezultă că practic toate sărurile de amoniu ale compusului I duc la reducerea însemnată a aritmiei aconitice. Mai puțin acțiunea antiaritmice este depistată la compusul II, unde lipsește cationul de alchilamoniu.

Așa compuși ca VI, VII și IX au acțiune antiaritmice egală cu cea a novocainamidei sau chiar o depășesc.

MD 1574 C2

6

Deci, s-a demonstrat că apariția efectului antiaritmie semnificativ la acidul N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoic rezultă la introducerea în compusul I a cationilor de alchilamoniu și nu depinde de structura substituenților în radicalul de alchil.

Astfel, proprietatea hipotensivă se majorează, iar durata de acțiune crește cu reducerea toxicității.

5

10

15

Tabelul 1
Obținerea N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoatilor de H-alchilamoniu V-X

Compusul	Randamentul	Formula brută	S-a determinat		S-a calculat	
			N %	m. unit. carb.	N %	m.unit. carb.
V	74,3	C ₂₁ H ₃₀ N ₆ O ₆	18,05	471,5	18,17	462,49
VI	81,5	C ₂₅ H ₃₆ N ₄ O ₆	11,12	493,6	11,47	488,59
VII	68,0	C ₂₇ H ₄₀ N ₄ O ₈	10,38	553,1	10,20	548,6
VIII	86,9	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₈	11,87	470,9	12,06	464,48
IX	79,6	C ₂₅ H ₃₆ N ₄ O ₁₀	10,54	539,0	10,14	552,59
X	69,4	C ₃₅ H ₅₈ N ₆ O ₁₀	12,36	674,3	12,69	662,32

20

Tabelul 2
Rezultatele cercetărilor farmacologice ale N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoatilor II, V-X (M±m) la $\rho=0,05$

Compușii și prepa- ratele	LD ₅₀ meg/kg	Acțiunea hipotensivă				Reducerea duratei de aritmie, h	Timpul de coagulare a sangelui, min
		Timpul apari- ției efectului hipotensiv, min	Timpul atingerii diminuării maximale a TA, min	Durata hipoten- siei, ore	Mărima scăderii TA în raport cu subst. inițială, %		
II	2000±390*	35±6,1*	-	2±0,24 *	25±2,9*	1,0±0,12	9±1,0
V	2475±433	-	-	-	-	2,0±0,19	10±1,5
VI	3417±400	20±9,6	90±8,5	5±0,52	37±5,0	2,5±0,21	13±2,0
VII	3088±385	30±10,2	45±3,8	2±0,24	28±3,8	3,5±0,33	12±1,5
VIII	3167±303	-	-	-	-	3,0±0,29	10±1,0
IX	3667±330	15±5,8	60±5,7	2±0,27	30±3,1	3,0±0,35	11±1,5
X	3000±400	30±8,2	90±10, 1	3±0,36	33±5,2	2,0±0,23	13±2,0
Novocain amidă	-	-	-	-	-	3,0±0,35	-
Martor	-	-	-	-	-	-	8±1,5

* Sunt prezentate date din Рыжова А.Ф. Парааминобензойная кислота и её малонированное производное, как один из путей фармакотерапии некоторых видов сердечно-сосудистой патологии, дисс. док. мед. наук, JL., 1967

25

MD 1574 C2

7

(57) Revendicări:

1. Săruri de alchilamoniu ale acidului N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoic cu formula generală:
 $\text{CH}_2[\text{CONHC}_6\text{H}_4\text{COO}]^{-2} \cdot 2\text{N}^+\text{H}(\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3)$,
5 in care R_1 este H, CH_3 ;
 R_2 - H, CH_3 , C_2H_5 , $\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$;
 R_3 - C_2H_5 , $\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$, $\text{C}_3\text{H}_6\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
2. Procedeu de obținere a compușilor, definiți în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că**
include interacțiunea acidului N,N'-malonil-bis-p-aminobenzoic și alchilaminelor cu formula:
10 $\text{N}(\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3)$,
in care R_1 este H, CH_3 ;
 R_2 - H, CH_3 , C_2H_5 , $\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$;
 R_3 - C_2H_5 , $\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$, $\text{C}_3\text{H}_6\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.
3. Utilizare a compușilor, definiți în revendicarea 1, în calitate de remediu hipotensiv și antiarit-
15 mic.

(56) Referințe bibliografice:

1. Шепель Ф. Г., Дашкевич Л. Б., Казанов А. Д. и др., Синтез и механизм действия физиологически активных веществ, Тезисы докладов Всесоюзной конференции, Одесса, 1976, с. 115-117
2. Машковский М. Д., Лекарственные средства, Кишинев, Штиинца, 1990, Ч. 2, с. 352,
360, 371
3. Рубцов М. А., Байчиков А. Г., Синтетические химико-фармацевтические препараты, Москва, Медицина, 1971, с. 77-81
4. Дашкевич Л. Б., Мельникова Т. А., Соколов К. В. и др., Синтез и фармакологические свойства N,N'-оксалилсукцинил-бис-новокаина и его аналогов, Медицина, Москва, Химико-фармацевтический журнал, 1971, с. 22-24

Şef Direcție
Invenții:

JOVMIR Tudor

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

ANDRIUȚĂ Victoria

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: 99-0187	(85) Data fazei naționale PCT:
(22) Data depozit: 1999.06.04	(86) Cerere internațională PCT:
Prioritatea invocată : (31) nr.: 32) data : 33) țara : Int. Cl. (7) : C 07 C 13/20, 211/86, 309/32, 335/02, 405/12, 407/06; A 61 K 31/365, 31/44; A 61 P 31/04, 31/12, 31/18 (54) Titlul : Săruri de alchilamoniu ale acidului N,N¹-malonil-bis-p-aminobenzoic, procedeu de obținere și utilizarea lor în calitate de remediu hipotensiv și antiaritmie (71) Solicitantul : Institutul de Chimie al Academiei de Științe a Republicii Moldova, MD; Institutul Național de Farmacie, MD Termeni caracteristici : a)limba română: Săruri de alchilamoniu ale acidului N,N¹-malonil-bis-p-aminobenzoic, procedeu de obținere și utilizarea lor în calitate de remediu hipotensiv și antiaritmie b)limba engleză: aminobenzoic acid derivative, production of malonic acid diamide compound, hypotensive agent containing aminobenzoic acid derivative	
I. Minimul de documente consultate♥ (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.- 7) C 07 C 13/20, 211/86, 309/32, 335/02, 405/12, 407/06; A 61 K 31/365, 31/44; A 61 P 31/04, 31/12, 31/18	
II. Literatura tehnico-științifică consultată adăugător la minim de documentație (autori, titluri, editura, țara și data publicării) (56) 1. Rîdîlîu Ф. Г., Дашкевич Л. Б., Казанов А. Д. и др., Синтез и механизм действия физиологически активных веществ, Тезисы докладов Всесоюзной конференции, Одесса, 1976, с. 115-117. 2. Машковский М. Д., Лекарственные средства, Кишинев, Штиинца, 1990, Ч. 2, с. 352,360,371. 3. Рубцов М. А., Байчиков А. Г., Синтетические химико-фармацевтические препараты, Москва, Медицина, 1971, с.77-81. 4. Дашкевич Л. Б., Мельникова Т. А., Соколов К. В. и др., Синтез и фармакологические свойства N,N¹-оксалилсукцинил-бис-новокаина и его аналогов, Медицина, Москва, Химико-фармацевтический журнал, 1971, с. 22-24.	

III. Baze de date electronice consultate (denumirea BD și termen de documentare)

esp@cenet (aminobenzoic)< TITLE OR ABS>AND(A 61K 31/165)< IPC>

(hypotensive AND aminobenzoic))< TITLE OR ABS>

IV. Documente considerate ca relevante

Categoria *	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
☐ Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii IV	☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează	
* categoriile speciale ale documentelor consultate:	P - document publicat înainte de data depozitului național reglementat dar după data priorității invocate	
A - document care definește statutul general al tehnicii	T - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria care conține baza invenției	
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data	X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă	
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la data publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)	Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate	
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă	& - document care face parte din aceeași familie de documente	
Data efectuării de documentare		
Examinator Egorova Tamara		

ANEXĂ

RAPORT DE DOCUMENTARE

Informația referitoare la brevete paralele		(21) Nr. depozit:	
Date de identificare ale documentelor citate în raport	Data publicării	Brevete paralele	Data publicării
1	2	3	4

♥ Minimul de documente necesare pentru efectuarea documentării

MD Perioada: .1993-1999.....brevete, cereri BI.
 BEA Perioada:....1995-1999.....brevete, cereri BI.
 R U Perioada : .1991-1999.....brevete, cereri BI.
 F R Perioada :brevete.
 GB Perioada :brevete.
 D E Perioada :brevete, cereri publicate, cereri acceptate.
 U S Perioada : ..1977-1999.....brevete.
 S U Perioada : ..1971-1990.....brevete, certificate
 C H Perioada :brevete.
 P C T Perioada : 1979-1999..... cereri.
 E P Perioada :1983-1999.....brevete, cereri.
 Alte colecții :