



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

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

(21) Nr. cerere: 94-01950	(61) Perfectionare la brevet: Nr.
(22) Data de depozit: 06.12.1994	(62) Divizată din cererea: Nr.
(30) Prioritate: 10.12.1993 DE P 4342194.6; 13.06.1994 DE P 4424677.3;	(86) Cerere internațională PCT: Nr.
(41) Data publicării cererii: BOPI nr.	(87) Publicare internațională: Nr.
(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 30.06.2000 BOPI nr. 6/2000	(56) Documente din stadiul tehnicii: DE 2815578; 2117573; EP 026317
(45) Data eliberării și publicării brevetului: BOPI nr.	

(71) Solicitant:	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, LEVERKUSEN, DE;
(73) Titular:	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, LEVERKUSEN, DE;
(72) Inventatori:	MEIER HEINRICH, KOBE 658, JP; HARTWIG WOLFGANG, STAMFORD 06903, US; JUNGE BODO, 42399 WUPPERTAL, DE; SCHOHE-LOOP RUDOLF, 42327 WUPPERTAL, DE; GAO ZHAN, BEIJING 100016, CN; SCHMIDT BERNARD, 51789 LINDLAR, DE; DE JONGE MAARTEN, 51491 OVERATH, DE; SCHUURMAN TEUNIS, 53797 LOHMAR, DE;
(74) Mandatar:	ROMINVENT S.A. (AGENȚIE PENTRU BREVETE, DESENE, MĂRCI ȘI TRANSFER TEHNOLOGIE), BUCUREȘTI

(54) **DERIVAT SUBSTITUIT DE 1,4-DIhidropiridină, PROCEDU DE OBTINERE, INTERMEDIAR ÎN SINTEZA ACESTUIA ȘI COMPOZIȚIE CARE ÎL CONȚINE**

(57) **Rezumat:** Prezenta invenție se referă la derivat substituit de 1,4-dihidropiridină, la procedeu de obținere a acestuia, la un intermediar în sinteza acestuia și la compoziția care îl conține, compusul menționat fiind utilizat drept medicament pentru tratarea tulburărilor cerebrale și neuronale. Invenția

se referă în special la 2-metoxietil-4-(2-clor-3-cian-fenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridin-3,5-dicarboxilat de izopropil, sub formă de amestec racemic sau de enantiomeri, care se poate prepara pe diferite căi de sinteză, care presupun utilizarea intermediarului 2-clor-3-cian-benzaldehidă.

Revendicări: 7

RO 115800 B1



RO 115800 B1

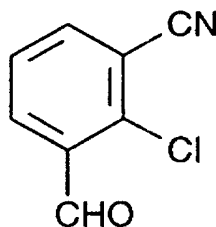
Prezenta invenție se referă la un derivat substituit de 1,4-dihidropiridină, la procedeu de obținere, intermediar în sinteza acestuia și la o compoziție care îl conține, derivatul menționat fiind utilizat ca medicament, în special, pentru tratamentul tulburărilor cerebrale și neuronale.

Se cunoaște deja că unele 1,4-dihidropiridine, cum ar fi, de exemplu, nimodipina, au o activitate cerebrală **(DE 2815578)**.

Derivații de dihidropiridine, care au atașat în poziția 4 un nucleu fenilic, care este eventual substituit prin halogen și/sau cian sunt descriși de asemenea **(DE 1963188; DE 2117573 și EP-A-026317)**.

Un prim obiect al prezentei invenții îl constituie un derivat substituit de 1,4-dihidropiridină și anume (2-metoxietil)-4-(2-clor-3-cian-fenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-piridin-3,5-dicarboxilat de izopropil, sub formă de racemat și sub formele sale enantiomere.

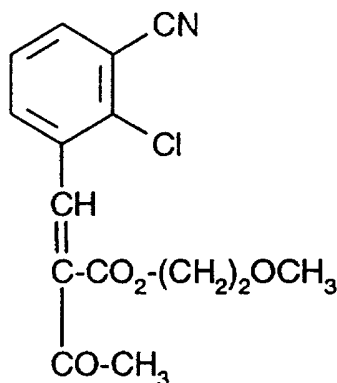
Procedeul pentru prepararea derivatului substituit de 1,4-dihidro-piridină constă în reacția compusului 2-clor-3-cianbenzaldehydă cu formula (II)



într-o primă etapă cu acetoacetat de 2-metoxietil cu formula (III)



eventual, cu izolarea compusului corespunzător iliden (IV)

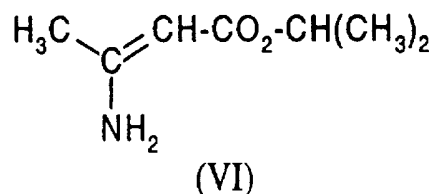


și apoi cu acetoacetat de izopropil cu formula (V)



și cu amoniac și/sau cu săruri de amoniu sau reacționează direct cu amino-2-butenolat de izopropil

RO 115800 B1



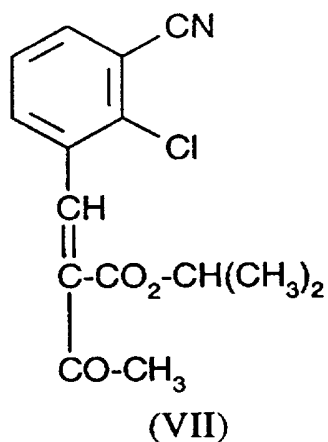
45

50

preparat prin reacția dintre compusul cu formula (V) și amoniac, în solvenți inerti.

Un alt obiect al prezentei invenții îl constituie un procedeu pentru prepararea derivatului substituit de 1,4-dihidropiridină, prin reacția 2-clor-3-cian-benzaldehida cu formula (II), care este reacționată într-o primă etapă cu compusul cu formula (V), eventual cu izolarea compusului iliden cu formula (VII)

55

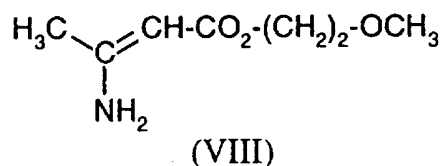


60

65

apoi în etapa următoare, este reacționat cu compusul cu formula (III) și cu amoniac sau cu săruri de amoniu sau reacționează direct cu amino-2-butenolatul de 2-metoxietil, obținut prin reacția dintre amoniac și compusul cu formula (III), cu compusul cu formula (VIII).

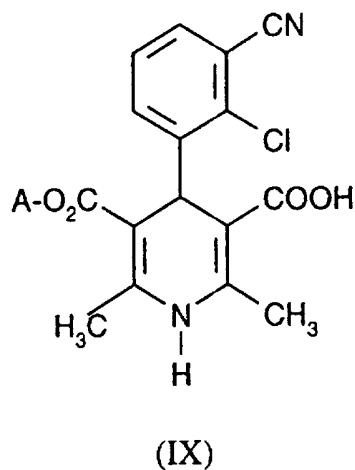
70



75

în solvenți inerti.

Un alt obiect al prezentei invenții îl constituie procedeu de preparare al compușilor cu formula generală (IX)



80

85

RO 115800 B1

90 în care A reprezintă un radical cu formula $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ sau $(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, se lasă să reacționeze în solvenți inerti, eventual, în prezența unei baze, cu substanțe auxiliare, pentru a da derivați activi de acid carboxilic, care sunt eventual izolați și apoi reacționați cu alcoolii cu formula (X)

E-OH

(X)

95

în care E reprezintă, fie gruparea $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, fie gruparea $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, în funcție de semnificația grupării A și eventual, după transformarea în aloxid, se utilizează o bază anorganică, iar pentru prepararea enantiomerilor, derivații de acid carboxilic, optic activi, potriviți, sunt reacționați cu alcoolii potriviți sau racematul este separat, prin cromatografie, pe faze staționare chirale.

100

Invenția se referă și la un intermediar în sinteza derivaților de 1,4-dihidropiridină, care este 2-clor-3-cian-benzaldehida.

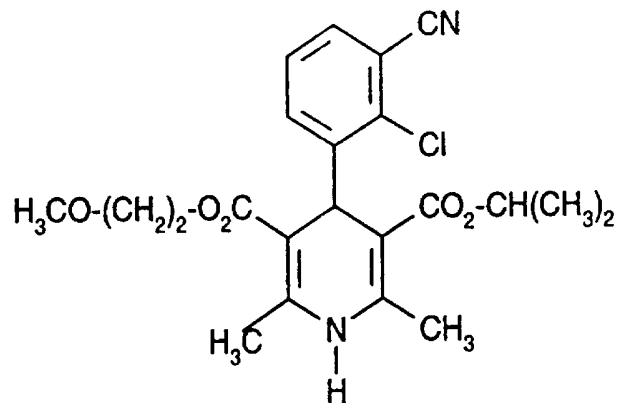
105

Un alt obiect al invenției îl constituie o compoziție farmaceutică, constituită dintr-o cantitate eficientă de derivat substituit de 1,4-dihidropiridină, într-o formă adecvată de administrare în asociere cu aditivi și excipienți uzuali.

110

Prezența invenției are ca obiect compusul rac-2-metoxietil-4-(2-clor-3-cian-fenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridin-3,5-dicarboxilat de izopropil cu formula (I):

115



120

(I)

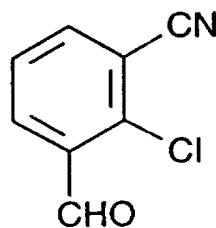
125

și la enantiomerii acestuia.

După cum s-a menționat anterior, invenția se mai referă la procedee pentru prepararea compusului cu formula (I), care sunt detaliate în continuare.

[A] 2-clor-3-cian-benzaldehida cu formula (II)

130



135

(II)

este lăsată să reacționeze, mai întâi, cu acetoacetat de 2-metoxietil formula (III)

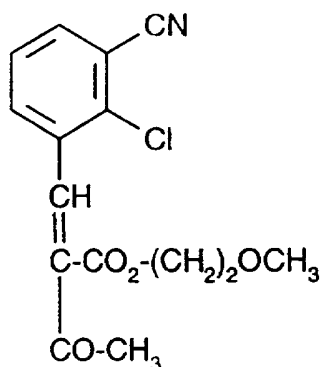


(III)

RO 115800 B1

cu izolarea, dacă este adecvat, a compusului iliden cu formula (IV)

135



140

145

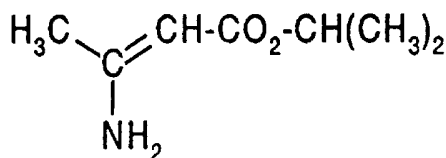
(IV)

și după aceea cu acetoacetat de izopropil cu formula (V)



150

și cu amoniac și/sau cu săruri de amoniu, sau direct cu amino-2-butenolat de izopropil care poate fi preparat din amoniac și (V), cu formula (VI)



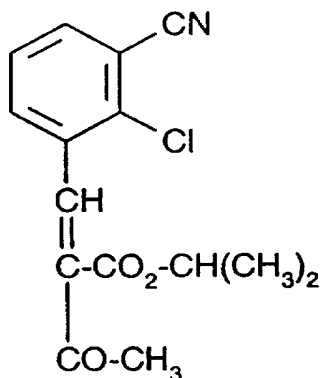
155

(VI)

în solvenți inerti, sau

[B] 2-clor-3-cian-benzaldehidă cu formula (II) este lăsată să reacționeze, mai întâi, cu compusul cu formula (V), cu izolarea, dacă este adecvat, a compusului iliden cu formula (VII)

160



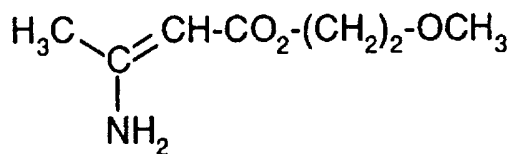
165

170

(VII)

și în etapa următoare, cu compusul cu formula (III) și cu amoniac sau cu săruri de amoniu sau direct cu amino-2-butenolat de 2-metoxietil care poate fi preparat din amoniac și (III), cu formula (VIII)

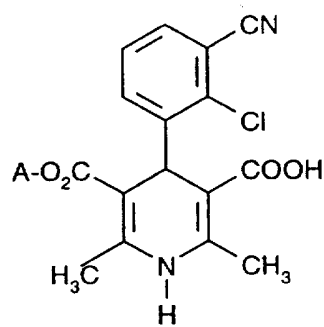
175



(VIII)

RO 115800 B1

180 în solvenți inerti, sau
[C] compuși cu formula generală (IX)



185

(IX)

190 în care A reprezintă radicalul cu formula $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ sau $(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, sunt lăsați să
reacționeze în solvenți inerti, dacă este adecvat, în prezența unei baze, cu substanțe
auxiliare pentru a da derivați de acid carboxilic, care sunt eventual izolați, și apoi lăsați
să reacționeze cu alcooli cu formula (X)

195

E-OH

(X)

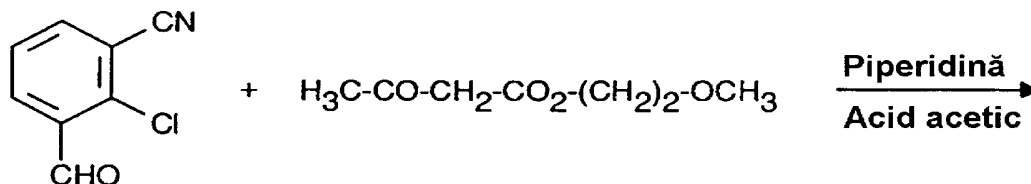
în care E depinzând de definiția substituentului A, reprezintă, fie gruparea $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, fie
gruparea $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, dacă este adecvat, după transformarea în alcool, utilizând o
bază anorganică, iar pentru prepararea enantiomerilor, derivații de acid carboxilic
activi adecvați sunt reacționați cu alcooli potriviți, sau racematul este separat prin
cromatografie pe faze staționare chirale.

200

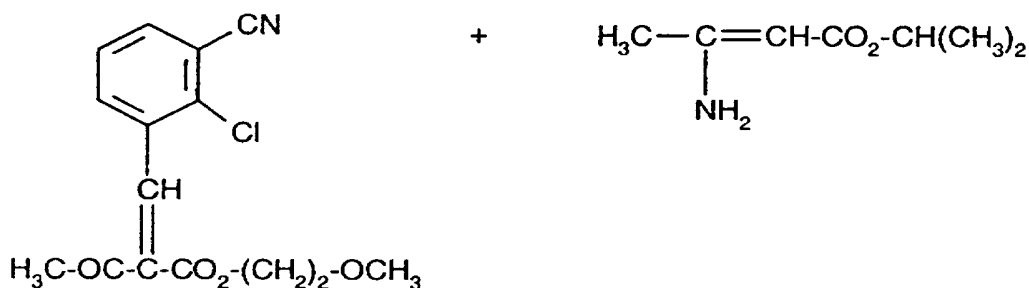
Procedeele conform invenției pot fi ilustrate, cu ajutorul unui exemplu, prin
schemele de reacție redată în continuare:

[A]

205

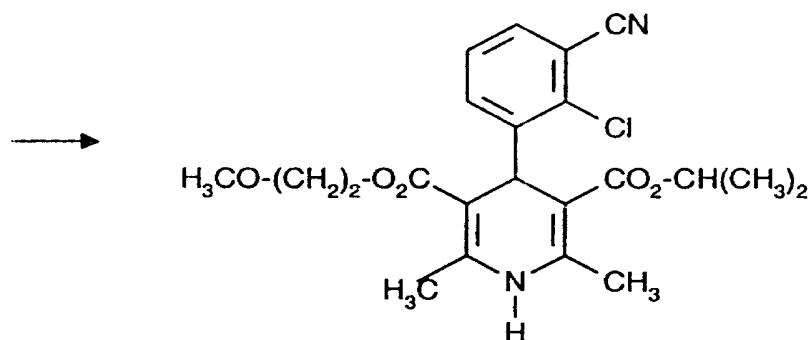


210



215

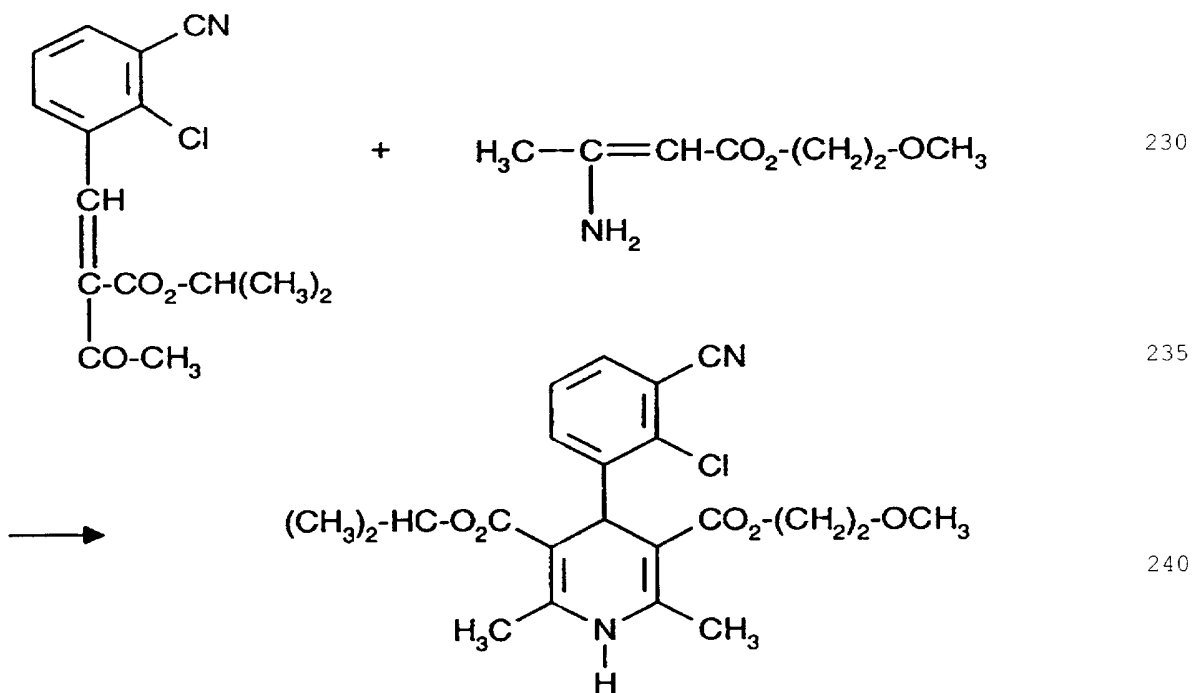
220



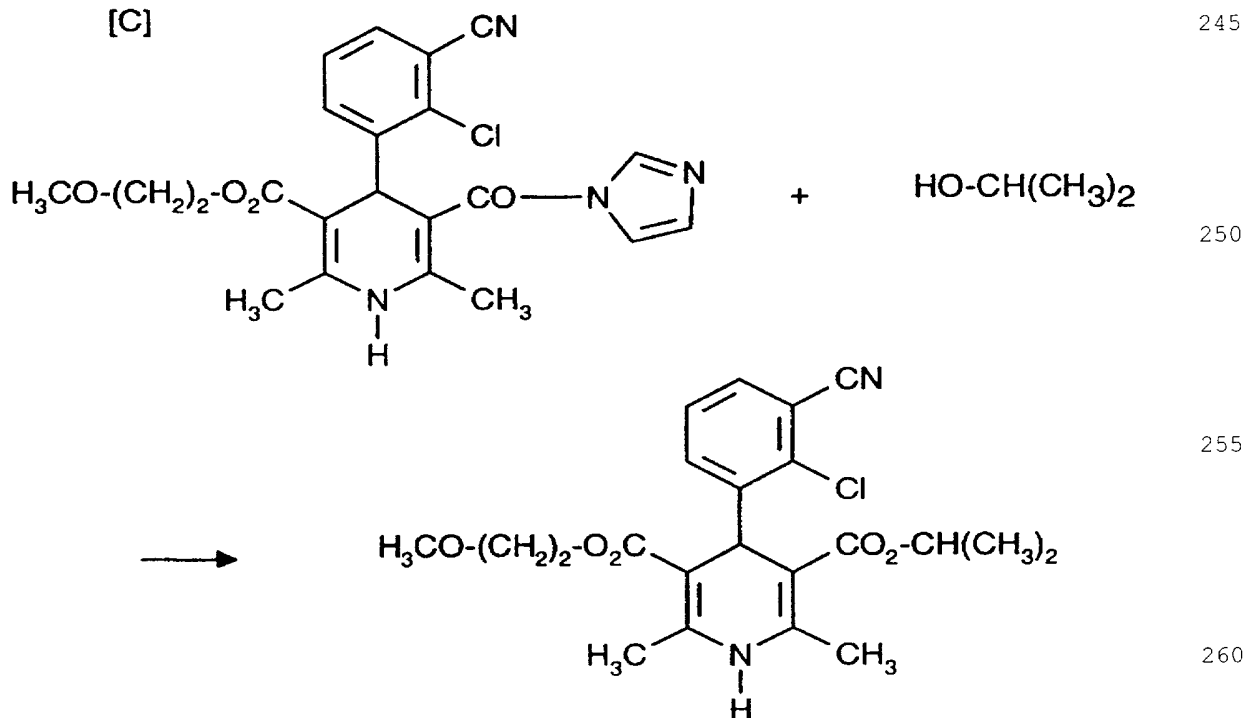
225

RO 115800 B1

[B]



[C]



Solvenții adecvați pentru procedeele [A] și [B] menționate aici, sunt solvenții organici care nu reacționează în condițiile de reacție. Acești solvenți cuprind, de preferință, alcoolii, cum ar fi metanol, etanol, propanol sau izopropanol, sau eteri cum ar fi dietileter, dioxan, tetrahidrofuran, dimetil eter glicol, sau dietilen dimetil eter glicol, acetonitril, sau amide cum ar fi hexametilfosforamida sau dimetilformamida, sau acidul acetic sau hidrocarburi halogenate, cum ar fi clorura de metilen, tetraclorura de carbon sau hidrocarburi cum ar fi benzenul sau toluenul. Mai este posibil să se utilizeze amestecuri din solvenții menționați. Se preferă izopropanol, tetrahidrofuran, metanol, dioxan și dimetilformamidă.

265

270

RO 115800 B1

Solvenții adecvați pentru procedeul (C) sunt solvenții sus menționați cu excepția alcoolilor și a acidului acetic.

275 Bazele adecvate pentru procedeele [A] și [B] sunt, de preferință, aminele ciclice, cum ar fi, de exemplu, piperidina, *tri*- și dialchil- C_1-C_3 -amine sau piridina, sau dimetilaminopiridina, mai ales piperidina, dimetilaminopiridina și piridina.

280 Ca auxiliari pentru activarea acidului carboxilic (I), se utilizează, de preferință, agenți de condensare. Se preferă aici agenți de condensare obișnuiți, cum ar fi carboiimide, de exemplu N,N'-dietil- N,N'-dipropil- N,N'-diizopropil- și N,N'-diclohexilcarbodiimida, clorhidrat de N-(3-dimetilaminoizopropil)-N'-etilcarbodiimida, sau derivat de carbonil, cum ar fi carbonildiimidazol sau compușii de 1,2-oxazoliu, cum ar fi 3-sulfonat de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazoliu, sau perclorat de 2-terț-butil-5-metil-izoxazoliu, sau compuși acilamino cum ar fi 2-etoxi-1-etoxi-carbonil-1,2-dihidrochinolină, sau anhidrida propanfosonică, sau clorformiat de izobutil, sau hexafluorfosfonat de benzotriazolioxitris(dimetilamino)-fosfoniu. Se preferă N,N'-diciclohexil-carbodiimida și carbonildiimidazolul.

285 Baze adecvate pentru varianta [C] de procedeu sunt carbonații de metal alcalin cum ar fi, de exemplu, carbonat de sodiu sau carbonat de potasiu, sau baze organice cum ar fi trialkilaminele, de exemplu, trietilamina, N-etilmorfolina, N-metilpiperidina sau diizopropiletilamina, sau dimetilaminopiridina, 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]undec-7-ena (DBU) sau 1,5-diazabicyclo-[4,3,0]non-5-ena (DEN). Se preferă dimetilaminopiridina.

290 Baza este, în general, utilizată într-o cantitate de la 0,01 mol la 1 mol, de preferință de la 0,05 mol la 0,1 mol, în fiecare caz față de 1 mol de compus cu formula (IX).

295 Substanțele auxiliare, conform variantei [C], sunt utilizate, în general, într-o cantitate de la 1 mol la 3 mol, de preferință de la 1 mol la 1,5 mol, în fiecare caz, față de 1 mol de compus cu formula (IX).

300 Bazele anorganice utilizate în procedeul [C] sunt metale alcaline sau hidrurile lor. Se preferă sodiul și hidrura de sodiu. Bazele anorganice conform procedeeului [C] sunt utilizate de la 0,1 mol la 10 mol, de preferință de la 0,2 mol la 2 mol, față de 1 mol de compus cu formula (IV).

Temperatura de reacție pentru procedeele [A], [B] și [C] pot fi variate în cadrul unor intervale relativ largi. În general, reacția este realizată într-un interval de la -20 la 200°C, de preferință de la 0°C la 110°C.

305 Procedeele pot fi realizate la presiune normală, ridicată sau redusă (de exemplu de la 0,5 la 5 bar), de preferință la presiune normală.

Când se realizează procedeul conform invenției, raportul substanțelor care participă la reacție este arbitrar. În general, totuși, reacția este realizată cu cantități molare ale reactanților.

310 Se obțin, în plus, forme enantiomeric pure, de exemplu, prin separarea racematului pe coloane cromatografice, având o fază staționară chirală.

Derivații acizi reactivi, cu formula generală (IX), sunt, în unele cazuri, noi și pot fi preparați conform metodelor obișnuite, ca și derivații acizi cunoscuți.

Compușii cu formula generală (X) sunt cunoscuți.

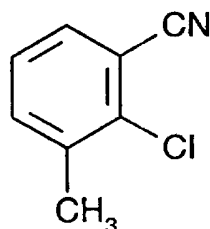
315 Compusul iliden cu formula (IV) este nou și poate fi preparat, de exemplu, așa cum s-a descris mai sus.

RO 115800 B1

Compusul iliden cu formula (VII) este nou și poate fi preparat, de exemplu, așa cum este descris în procedeul [A], prin reacția compusului cu formula (V), cu 2-clor-3-cian-benzaldehidă cu formula (II).

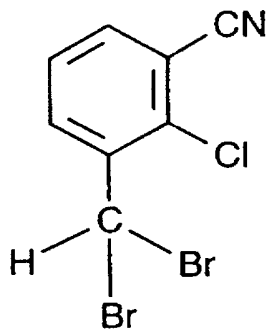
Compușii cu formulele (III), (V), (VI) și (VIII) sunt în sine cunoscuți.

Compusul 2-clor-3-cian-benzaldehidă cu formula (II) este nou și poate fi preparat, de exemplu, prin transformarea 2-clor-3-cian-toluenului cu formula (XI)



(XI)

întâi, prin bromurare în prezența unui catalizator în solvenți inerti și sub atmosferă de gaz inert și radiațiilor UV, la un compus bromură de 2-clor-3-cian-benzal cu formula (XII)



(XII)

și, în a doua etapă, se tratează produsul brut cu săruri de argint în soluții alcoolice și se lasă să reacționeze pentru a da aldehida.

Solvenții adecvați pentru prima etapă a reacției sunt, de preferință, hidrocarburile halogenate, menționate mai sus, cum ar fi diclormetanul sau tetraclorura de carbon. Se preferă, mai ales, tetraclorura de carbon.

Agenții de bromurare adecvați sunt, de preferință, N-brom-succinimida sau bromul. Se preferă, mai ales, N-bromsuccinimida.

Solvenții adecvați pentru etapa a doua a procedurii sunt apa sau alcoolii menționați mai sus, cum ar fi, de exemplu, metanolul, etanolul, propanolul sau izopropanolul sau amestecurile acestora. Se preferă etanolul.

Catalizatorii adecvați sunt, de exemplu, azoizobutironitrilul sau peroxidul de bisbenzoil. Se preferă azoizobutironitrilul.

Catalizatorul este utilizat, în general, într-o cantitate de la 0,0005 mol la 0,05 moli, de preferință de la 0,005 mol la 0,02 mol, față de 1 mol de compus cu formula (XI).

N-bromsuccinimida este utilizată într-o cantitate de la 2 mol la 5 mol, de preferință de la 2,2 mol la 3 moli, față de 1 mol de compus cu formula (XI).

Bromurarea este realizată la o temperatură în intervalul de la 40°C până la temperatura de reflux respectivă a solventului, de preferință la temperatura de reflux.

RO 115800 B1

Transformarea la aldehydă este efectuată într-un interval de temperatură de la 20 la 100°C, de preferință de la 40 la 70°C.

365 Reacțiile sunt efectuate, în general, la presiune normală. Totuși, mai este posibil să se lucreze la presiune ridicată sau redusă (de exemplu, într-un interval de la 0,5 la 5 bari).

Sărurile de argint, adecvate, sunt în general săruri cum ar fi azotatul de argint, carbonatul de argint sau tetrafluoroboratul de argint. Se preferă azotatul de argint.

370 Compusul 2-clor-3-cian-toluenul cu formula (XI) este cunoscut (CAS 15015-71-5).

Bromura de 2-clor-3-cian-benzal cu formula (XII) este nouă și poate fi preparată, de exemplu, așa cum s-a descris mai sus.

375 Procedeele de preparare de mai sus sunt date numai pentru clarificare. Prepararea compusului cu formula generală (I) și a enantiomerilor săi nu este restrânsă la aceste procedee, ci orice modificare a acestor procedee și procedeele alternative, obișnuite, sunt aplicabile în același mod, pentru prepararea compusului conform invenției.

380 Compusul conform invenției și enantiomerii săi puri prezintă un spectru de acțiune farmacologică util și imprevizibil. Ei posedă un efect pozitiv asupra capacităților de a învăța și de a memora, precum și în ceea ce privește efectele de sporire a comportamentului în a memora și a învăța, așa cum se demonstrează în modelele de orientare în labirint acvatic, evitare pasivă sau în testele de memorie, efectuate, utilizând cutiile automate Skinner. Acești compuși au un potențial antidepresiv, așa cum este confirmat de activitatea lor în testul de înot al șobolanilor, conform testului lui Porsolt.

385 Compusul conform invenției și enantiomerii săi sunt superiori față de dihidropiridine, în ceea ce privește eficiența lor față de capacitățile de învățare și memorare. Astfel, de exemplu, (+)-2-metoxietil-4-(2-clor-1-cianfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-piridin-3,5-dicarboxilatul de izopropil în testul efectuat pe modelul de animal dezorientat în apă (șobolani bătrâni) îmbunătățește, în mod semnificativ, această capacitate, la administrarea unei doze în intervalul de la 0,1 la 1,0 mg/p.o., pe când 390 nimodipina acționează numai la o doză de 15 mg/kg p.o. În același timp, compusul conform invenției nu prezintă deloc sau prezintă o reducere a presiunii sângelui mult mai mică decât scăderea presiunii sanguine, provocată de compușii cunoscuți, cum ar fi, de exemplu, nimodipina. În modelul de animal-șobolan cu tensiunea normală, nimodipina scade presiunea sanguină la 30 mg/kg p.o. aproximativ de 3 ori mai puternic decât 395 (+)-2-metoxietil-4-(2-clor-1-cianfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-piridin-3,5-dicarboxilatul de izopropil; același lucru se observă la modelul de animal-șobolan hipertensiv, în mod spontan (3 și 10 mg/kg p.o.). În cazul compusului conform invenției, se așteaptă la un efect specific CNS mai puternic, cu un efect mai mic, nedorit, asupra sistemului cardiovascular.

400 Ca rezultat al proprietăților sale farmacologice, compusul poate fi utilizat pentru tratarea tulburărilor degenerative centrale ca, de exemplu, pentru tratarea dementelor (demențe multi-infarct, MID, demența primară degenerativă PDD, boala lui Alzheimer pre-senilă și senilă, demența HIV și alte forme de demențe), boala lui Parkinson sau scleroza laterală amiotropică.

405 Compusul mai este adecvat pentru tratamentul tulburărilor funcțiunilor cerebrale, la vârstă înaintată, a sindromului organic al creierului (OBS) și a diminuării memoriei asociată cu vârsta înaintată (AAMI).

RO 115800 B1

Compusul este util pentru profilaxia și pentru controlul sechelelor tulburărilor circulatorii la creier, cum ar fi ischemiile cerebrale, spasmele și hemoragiile subarahnoidale. 410

El este adecvat pentru tratamentul depresiunilor și al maniilor. Alte domenii de aplicare sunt în tratamentul migrenei, a neuropatiilor, care sunt provocate, de exemplu, de tulburări metabolice cum ar fi diabetul zaharat, traume, intoxicații, tulburări provocate de microorganisme și de sistemul autoimunitar, de vicii și de simptome de reacție, în timpul abstenenței. 415

Invenția de față se referă la preparate farmaceutice, care conțin, în plus față de substanțe auxiliare inerte, netoxice adecvate farmaceutic și excipienți, compusul cu formula generală (I).

Compusul activ cu formula (I) trebuie să fie prezent în aceste preparate într-o concentrație de 0,1 până la 99,5% în greutate, de preferință de 0,5 până la 95% în greutate din amestecul total. 420

În mod suplimentar față de compusul activ cu formula (I), preparatele farmaceutice mai pot conține și alți compuși farmaceutici activi.

Preparatele farmaceutice menționate mai sus pot fi preparate în mod obișnuit, prin metode cunoscute, de exemplu utilizând excipienții sau substanțele auxiliare. 425

În general, s-a dovedit a fi avantajos să se administreze compusul activ cu formula (I) în cantități totale de circa 0,01 până la circa 50 mg/kg, de preferință, în cantități totale de circa 0,1 mg/kg până la 10 mg/kg de greutate corporală pe 24 h, dacă este adecvat sub forma a câtorva doze individuale, pentru a ajunge la rezultatul dorit. 430

Totuși, ar putea să fie uneori avantajos să se abată de la cantitățile menționate, și anume depinzând de tipul și de greutatea corporală a subiectului tratat, de comportamentul individual față de medicament, de natura și de severitatea tulburării, de tipul de preparat și de forma de administrare și de timpul și de intervalul la care administrarea are loc. 435

Valorile R_f prezentate în fiecare caz au fost determinate - dacă nu se specifică în alt mod - prin cromatografia în strat subțire pe silicagel (folie de aluminiu, silicagel 60 F 254, E. Merck). Picurile de substanță au fost vizualizate prin observare sub lumină UV și/sau prin pulverizare cu soluție de permanganat de potasiu de concentrație 1% sau cu soluție de acid molibdat-fosforic. 440

Cromatografia rapidă a fost realizată pe silicagel K_{60} , 0,040-0,064 mm, E. Merck. Eluția cu gradient de solvent înseamnă: pornirea cu solventul pur, nepolar drept componentă a amestecului, componenta de eluent polar este adusă la amestec într-o măsură progresivă până când este eluat produsul dorit (verificarea TLC). La toate produsele, solventul a fost îndepărtat prin distilare la circa 0,1 mm Hg în final. 445

Se dau, în continuare, exemple de realizare a invenției, precum și teste de determinare a activității compușilor obținuți.

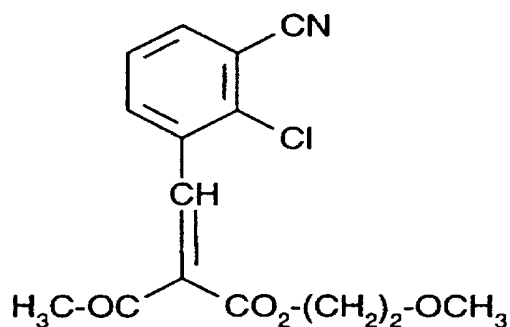
RO 115800 B1

Compuși inițiali

450

Exemplul I. 2-metoxietil-2-acetil-3-(2-clor-3-cian)-2-propenoat

455



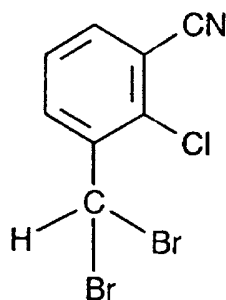
460

O cantitate de 0,5 ml de piperidină și 0,3 ml de acid acetic glacial, dizolvat în 4 ml de izopropanol, se adaugă la 13,0 g (78,5 mmol) de 2-clor-3-cianbenzaldehydă și 13,8 g (86 mmol) de acetoacetat de 2-metoxietil în 130 ml de izopropanol. După agitare, peste noapte, la 40°C, amestecul este concentrat, rezidul este preluat în toluen și soluția este filtrată prin silicagel K₆₀ (solvent: toluen/acetat de etil gradient 1:0 la 10:1). După evaporare, se obține un ulei gălbui care este lăsat să reacționeze apoi, fără purificare.

465

Exemplul II. Bromură de 2-clor-3-cian-benzal

470



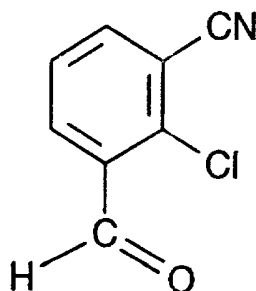
475

O cantitate de 100 g (0,66 mol) de 2-clor-3-cian-toluen (CAS 15013-71-5) se dizolvă în 1,0 l de tetraclorură de carbon sub argon și se tratează cu 280 g (1,6 mol) de N-brom-succinimidă și 0,65 g de azoizobutironitril. Amestecul este încălzit la reflux, cu agitare puternică; în timpul agitării amestecul este iradiat cu o lampă (300 W, Osram Ultra-Vitalux^R). După 21 h și după 36 h, se mai adaugă încă o cantitate de 50 g de N-brom-succinimidă și 0,5 g de azoizobutironitril, de fiecare dată, reacția este definitivată după un total de 60 h. După răcire, materialul insolubil este separat prin filtrare, precipitatul este apoi spălat de mai multe ori cu tetraclorură de carbon și îndepărtat. După concentrarea filtratului, se obțin 180 g de substanță care reprezintă compusul din titlu, sub formă de produs brut (conf. HPLC el conține circa 2% bromură de benzil corespunzătoare și 1,2% benzo-tribromură corespunzătoare).

485

Exemplul III. 2-clor-3-cian-benzaldehydă

490

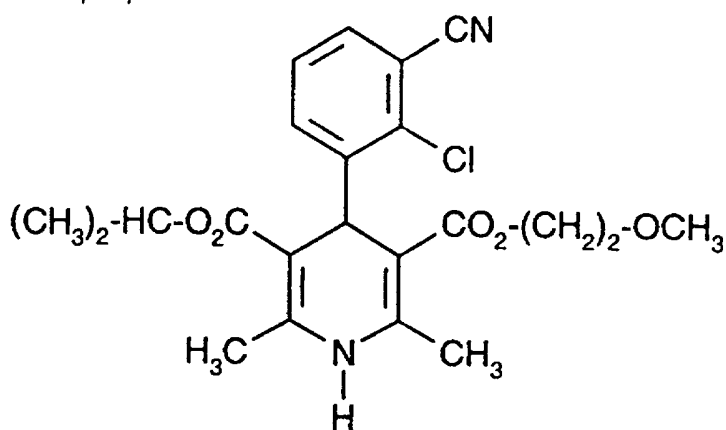


RO 115800 B1

Produsul brut, din compusul de la exemplul 2, este dizolvat în 1,5 l etanol 95% și încălzit la 60°C. La această temperatură, se adaugă, sub formă de picături, o soluție de 186 g (1,1 mol) de azotat de argint în 380 ml de apă, care a fost amestecat cu 750 ml de etanol. După ce adăugarea se termină, amestecul este agitat timp de 1 h și apoi amestecat cu 50 ml de soluție de clorură de sodiu saturată. După răcire, sărurile de argint sunt separate prin filtrare și filtratul este concentrat. Reziduul este preluat în clorură de metilen și purificat prin filtrare, printr-o coloană scurtă de silicagel (eluant: diclormetan). După concentrarea fracțiunilor de produs, se obțin 88 g (81%) din compusul din titlu. ¹H-RMN (CHCl₃): δ=7,55 ppm(t, 1H); 7,95(dd, 1H); 8,20(dd, 1H); (s, 1H).

Exemple de preparare

Exemplul 1. *Rac-2-metoxietil-4-(2-clor-3-cian-fenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-piridin-3,5-dicarboxilat de izopropil*



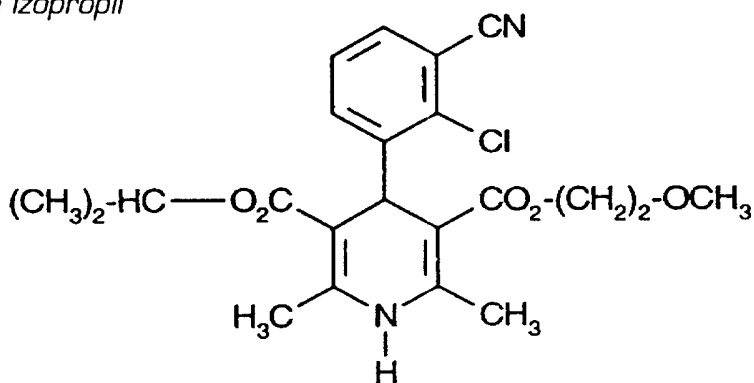
18,6 g (60,5 mmol) de compus din exemplul 1 și 8,7 g (60,5 mmol) de amino-2-butenoat de izopropil în 250 ml de izopropanol se încălzesc la reflux, timp de 4 h. După concentrare, se obține un solid care este macerat cu eter (18,1 g). Acesta este amestecat cu aceeași cantitate de ciclohexan în 180 ml de toluen la temperatura de fierbere. După răcire la temperatura camerei, se obțin cristale care se usucă la 80°C într-un cuptor de uscare cu aer recirculat.

Cantitatea obținută: 17,6 g (67%)

Punct de topire: 148...149°C

Exemplul 2 și 3. *(+)-rac-2-metoxietil-4-(2-clor-3-cian-fenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-piridin-3,5-dicarboxilat de izopropil*

(-)-rac-2-metoxietil-4-(2-clor-3-cian-fenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-piridin-3,5-dicarboxilat de izopropil



RO 115800 B1

Enantiomerii puri din exemplul 1 pot fi obținuți prin cromatografie pe coloane chirale (de exemplu Chiracel[®] OD-H, eluent: 95% *n*-heptan / 5% amestec de 1% apă / 0,2% acid trifluoracetic în etanol).

Exemplul 2.

545 Punct de solidificare: 138...140°C
[alfa]_D²⁰ = +13,9 (c=1, CHCl₃)

Exemplul 3.

Punct de solidificare: 138...140°C
[alfa]_D²⁰ = -12,1 (c=0,9, CHCl₃)

550 Se dau, în continuare, rezultatele încercărilor efectuate cu compușii conform invenției pe diferite animale, în scopul determinării activității farmaceutice.

Teste de legare

Afinitățile de legare la situsurile de legătură PN 200-110 la creierul șobolanului sau la inimile șobolanilor au fost determinate conform Ramp D.R. Mutledge A., Janis R.A., Trigg D.J.: *Can. Journ. Physiol. Pharmacol.* 65, (1987) 1452.

Testul de orientare în labirint acvatic

560 Șobolani Wistar, bătrâni, au fost plasați în poziția inițială, într-un rezervor din material plastic, umplut cu apă rece și subdivizat prin bariere verticale. Pentru a ajunge la o scară care dă posibilitatea animalelor să scape din apă, ele trebuiau să înoate în jurul acestor bariere. Au fost înregistrate timpul necesar pentru găsirea ieșirii și numărul de erori pe calea spre ieșire. În acest caz, o eroare este definită printr-o fundătură sau înotarea deasupra limitei pătratelor imaginare în care este subdivizat rezervorul în direcția îndepărtată de ieșire.

565 Șobolanii rămân dezorientați până găsesc ieșirea, în cel mult 300 s. Apoi ei sunt scoși afară, uscați și încălziți sub o lumină roșie. După aceea, ei se întorc în coliviile în care sunt depozitați.

Într-un experiment tipic, două grupuri de animale echivalente (placebo, substanță de testare, fiecare *n*=15) sunt supuse determinărilor cu ajutorul unui test preliminar. Animalele sunt supuse apoi la 6 sesiuni de testare, două pe zi. Înainte de experimentări, se administrează oral substanțe de testare sau placebo cu 30 min înainte de experimentări.

575 Măsurarea efectului de intensificare a posibilității de învățare și memorare al substanțelor de testare, în comparație cu placebo, este reducerea timpului până la ajungerea la ieșire, reducerea numărului de erori și creșterea numărului de animale care reușesc să găsească ieșirea.

Testul de înot al șobolanilor, conform Porsolt

580 În timpul unui test preliminar, șobolani tineri sunt plasați într-un cilindru din sticlă (înalt de 40 cm, cu diametrul de 20 cm), care este umplut, pe o înălțime de 17 cm, cu apă, la 25°C. După 20 min în apă, animalele sunt scoase afară și sunt încălzite sub o lampă, timp de 30 min. În acest test preliminar, toți șobolanii încearcă să iasă din cilindru, până când, după circa 15 min, ei rămân imobili ("comportament de disperare", comportament de renunțare). 24 h mai târziu, începe sesiunea de testare în care șobolanii sunt plasați în cilindrul din sticlă, ca în ziua precedentă, dar în acest caz, numai timp de 5 min. Se înregistrează timpul în care șobolanii rămân imobili în timpul acestor
585 5 min. În acest caz, un șobolan este considerat ca imobil, atunci când, plutind vertical

RO 115800 B1

În apă, efectuează mișcările minime pentru a păstra capul deasupra apei. Efectul antidepresiv al substanțelor de testare este evidențiat în reducerea perioadei de imobilitate în comparație cu valorile placebo.

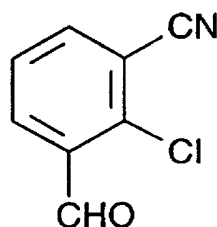
590

Revendicări

1. Derivat substituit de 1,4-dihidropiridină, **caracterizat prin aceea că** este (2-metoxietil)-4-(2-clor-3-cian-fenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-piridin-3,5-dicarboxilat de izopropil, sub formă de racemat și sub formele sale enantiomere.

595

2. Procedeu pentru prepararea compusului definit în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** 2-clor-3-cian-benzaldehida cu formula (II)



600

(II)

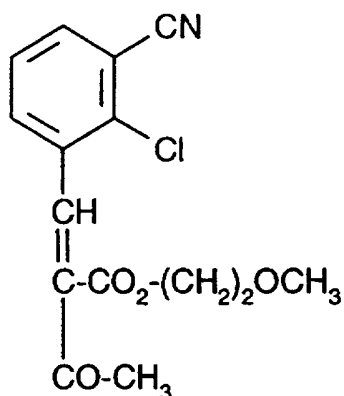
605

reacționează într-o primă etapă cu acetoacetat de 2-metoxietil cu formula (III)



610

eventual cu izolarea compusului corespunzător iliden (IV)



615

(IV)

620

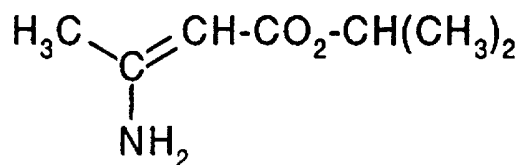
și apoi cu acetoacetat de izopropil cu formula (V)



625

și cu amoniac și/sau cu săruri de amoniu sau reacționează direct cu amino-2-butenolat de izopropil

630



(VI)

635

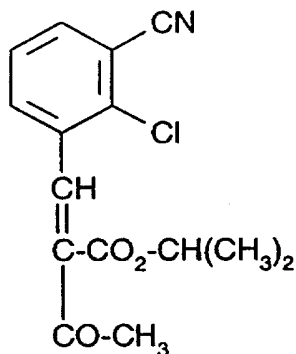
preparat prin reacția dintre compusul cu formula (V) și amoniac, în solvenți inerti.

3. Procedeu conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că** 2-clor-3-cian-benzaldehida cu formula (II) se obține, prin bromurarea 2-clor-3-cian-toluenului cu formula (XI), în prezența unui catalizator, în solvenți inerti, în atmosferă inertă, cu formarea bromurii de 2-clor-3-cian-benzal (XII), care se tratează ulterior cu săruri de argint în mediu alcolic.

640

4. Procedeu pentru prepararea compusului definit în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** 2-clor-3-cian-benzaldehida cu formula (II) este reacționată, într-o primă etapă, cu compusul cu formula (V), eventual, cu izolarea compusului iliden cu formula (VII)

645

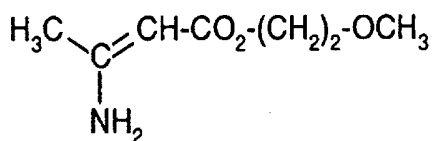


(VII)

655

apoi în etapa următoare, cu compusul cu formula (III) și cu amoniac sau cu săruri de amoniu sau reacționează direct cu amino-2-butenoiului de 2-metoxietil, obținut prin reacția dintre amoniac și compusul cu formula (III), cu compusul cu formula (VIII)

660



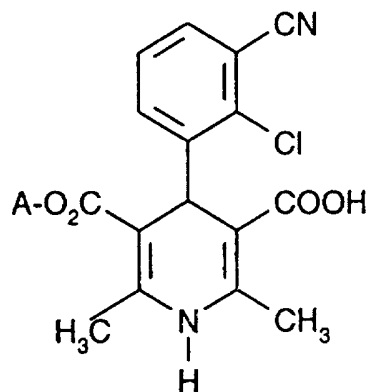
(VIII)

în solvenți inerti.

665

5. Procedeu pentru prepararea compusului definit în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că**, pentru compuşii cu formula generală (IX)

670



(IX)

675

RO 115800 B1

în care A reprezintă un radical cu formula $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ sau $(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, se lasă să reacționeze în solvenți inerti, eventual, în prezența unei baze, cu substanțe auxiliare pentru a da derivați activi de acid carboxilic, care sunt eventual izolați și apoi reacționați cu alcooli cu formula (X)

680

E-OH

(X)

în care E reprezintă, fie gruparea $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, fie gruparea $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, în funcție de semnificația grupării A și eventual, după transformarea în alcoxid se utilizează o bază anorganică, iar pentru prepararea enantiomerilor, derivații de acid carboxilic optic activi potriviți sunt reacționați cu alcooli potriviți, sau racematul este separat prin cromatografie pe faze staționare chirale.

685

6. Intermediar în sinteza (2-metoxietil)-4-(2-clor-3-cian-fenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-piridin-3,5-dicarboxilat de izopropil, **caracterizat prin aceea că** este 2-clor-3-cian-benzaldehidă.

690

7. Compoziție farmaceutică, **caracterizată prin aceea că** este constituită dintr-o cantitate eficientă de derivat substituit de 1,4-dihidro-piridină, într-o formă adecvată de administrare, în asociere cu un aditiv și excipienți uzuali.

Președintele comisiei de examinare: **chim. Hăulică Mariela**

Examinator: **chim. Gruia Amelia**

