



(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: **96-01853**

(61) Perfecționare la brevet:  
Nr.

(22) Data de depozit: **16.02.1995**

(62) Divizată din cererea:  
Nr.

(30) Prioritate: **24.03.1994 US 08/217395;**

(86) Cerere internațională PCT:  
Nr. **US 95 / 01974 16.02.1995**

(41) Data publicării cererii:  
BOPI nr.

(87) Publicare internațională:  
Nr. **WO 95/25727 28.09.1995**

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:  
**29.03.2002** BOPI nr. **3/2002**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**US 4975439; 5010078**

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

(71) Solicitant: **WARNER-LAMBERT COMPANY, MORRIS PLAINS, NEW JERSEY, US;**

(73) Titular: **WARNER-LAMBERT COMPANY, MORRIS PLAINS, NEW JERSEY, US;**

(72) Inventatori: **GLASE SHELLY ANN, ANN ARBOR, MICHIGAN, US; KESTEN SUZANNE ROSS, ANN ARBOR, MICHIGAN, US; WISE LAWRENCE DAVID, ANN ARBOR, MICHIGAN, US; WRIGHT JONATHAN, ANN ARBOR, MICHIGAN, US;**

(74) Mandatar: **ROMINVENT S.A., BUCUREȘTI;**

(54) **DERIVAȚI DE NAFTALEN-CARBOXAMIDĂ, PROCEDEU DE  
OBTINERE A ACESTORA ȘI COMPOZIȚIE FARMACEUTICĂ CARE ÎI  
CONȚINE**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la derivați de naftalencarboxamidă, la un procedeu de obținere a acestora și la o compoziție farmaceutică care îi conține.

Revendicări: 6

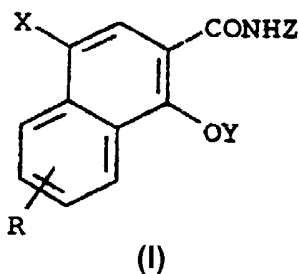
**RO 117452 B1**



Invenția se referă la derivați de naftalencarboxamidă, la un procedeu de obținere a acestora și la o compoziție farmaceutică care îi conține, cu utilizare în industria medicamentelor, ca agenți pentru sistemul nervos central.

Se cunoaște că antagoniștii de dopamină (DA) D2 sunt consacrați ca agenți anti-psihotici. De curând, a fost identificat receptorul dopaminei D3, care pare să medieze aceleași efecte ale agenților antipsihotici (Schwartz Jean-Charles, și colab., "The Dopamine D3 Receptor as a Target for antipsychotics" în *Novel Antipsychotic Drugs*, Melzer H.Y., Ed. Raven Press, New York, 1992, pp.135-144). Localizarea receptorului dopaminei D3 în regiunea limbică a creierului sugerează că un antagonist selectiv D3 ar reține activitatea anti-psihotică, dar nu are efecte neurologice în locul lor (Sokoloff P. și colab., "Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D3) as a Target for Neuroleptics", *Nature*, 247:147(1990); Sokoloff R. și colab., "Localization and Function of the D3 Dopamine Receptor", *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 42(1): 224, (1992)).

În publicația cererii de brevet european EP 539281 AI sunt descriși o serie de derivați naftilamidici cu formula:



X = H, Cl, Br, aminoalchil, amino, aminosulfamoil, grupare care conține S (precum tiocianato, alchiltio, alchilsulfinil, sau alchilsulfonil), metoxi, nitro, ciano sau grupare care atrage electroni;

Y = alchil sau alchenil;

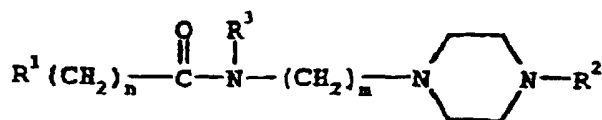
Z = un rest derivat de la 2-aminometil-N-alchilpirolidină,

2-aminoetil-N,N-dietilamină, 2-amino-etil-morfolino (sau N-benzil)-piperidină, sau 2-amino-etil pirilidină;

R = H sau metoxi;

folosiți ca antipsihotici, antidepresanți, psihostimulanți, agenți antiautistici, agenți anti-Parkinson sau antihipertensivi.

De asemenea, în US 5254552 se descriu o serie de aril sau heteroaril piperaziniil carboxamide cu formula:



unde R<sup>1</sup> este 1-adamantil, 3-metil-1-adamantil, 3-noradamantil, 2-indolil, 3-indolil, 2-benzofuranil sau 3-benzofuranil substituit sau nesubstituit în care substituenții sunt aleși dintre alchil inferior, alcoxi inferior sau halo;

R<sup>2</sup> este fenil, benzil, piridinil, pirimidinil sau pirazinil substituit sau nesubstituit, în care substituenții sunt aleși dintre alchil inferior, alcoxi inferior, trifluorometil sau halo;

R<sup>3</sup> este H sau alchil inferior cu 1 până la 3 atomi de carbon;

n este un întreg de la 0 la 1; și

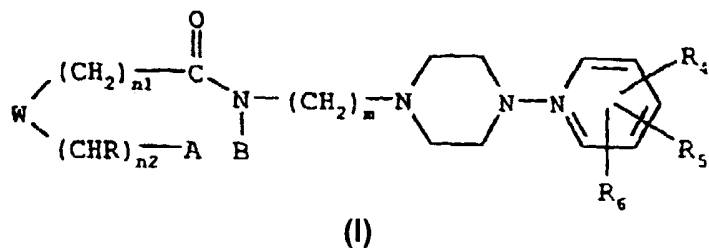
# RO 117452 B1

$m$  este un întreg de la 2 până la 5 și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, derivați având activitate asupra sistemului nervos central și fiind folosiți ca agenți anxiolitic-antidepresanți.

50

Publicația internațională **WO 93/21179** descrie o serie de amidoalchil- și imidoalchil-piperazine cu formula I:

55



60

în care

$R = H$  sau fenil;

65

$m = 3-8$ ;

$R_4 = NO_2$  sau  $NR_7R_8$  este în poziție  $m$ - sau  $p$ -;

$R_7, R_8 = H$  sau 1-3C alchil;

$R_5 = H$ , halo sau  $CF_3$  și este în poziție  $o$ -,  $m$ . Sau  $p$ -;

$R_6 =$  halo sau  $CF_3$  și este în poziție  $o$ -,  $m$ -, sau  $p$ -;

70

$W =$  inel aromatic (opțional substituit), un inel heterociclic, un inel carbociclic sau o grupare metilen opțional substituită;

$A = H$ , OH, halo, 1-3C alchil, 1-3C alcoxi, fenil sau fenoxi;

$B = H$ ; sau

$A + B =$  carbonil;

75

$n^1 = 0$  sau 1;

$n^2 = 0$  sau 1.

Cu condiția ca:

(A) Când  $W$  este un inel carbociclic sau heterociclic, atunci  $A$  și  $B = H$  sau  $A + B =$  carbonil; și

80

(B) Când  $W$  este metilen opțional substituit, atunci  $A + B =$  carbonil și  $n^1$  și  $n^2$  nu sunt, ambii, zero.

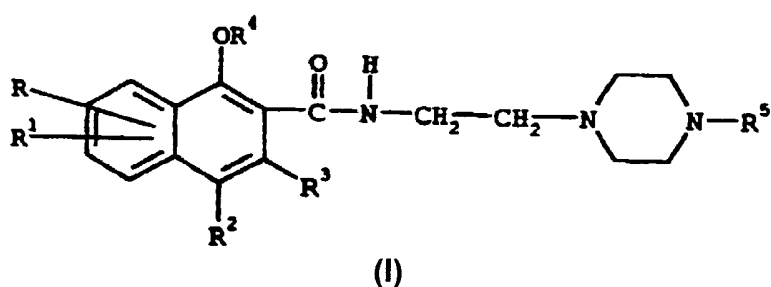
Totuși, naftamidele descrise în **EP 539281 A1**, aril și heteroaril piperazinil carboxamidele descrise în brevetul **US 5254552** și amidoalchil- și imidoalchil-piperazinele descrise în **WO 93/21179** nu descriu sau nu sugerează combinația variantelor structurale ale compușilor invenției, descrise aici.

85

Scopul acestei invenții este crearea și definirea unor noi structuri chimice, pentru folosirea lor ca agenți dopaminergici, pentru tratarea psihozelor de tipul schizofreniei.

Derivații de naftalencarboxamidă, conform invenției, au structura corespunzătoare formulei I:

90



95

# RO 117452 B1

în care R și R<sup>1</sup> sunt aceiași sau diferiți și fiecare este hidrogen, alchil cu 1 la 6 atomi de carbon, alcoxi cu 1 la 6 atomi de carbon, tioalchil cu 1 la 6 atomi de carbon, hidroxi, amino, alchilamino, în care gruparea alchil are

100

R<sup>2</sup> este halogen, nitro, ciano, SO<sub>2</sub>NH-, alchil cu 1 la 6 atomi de carbon sau alcoxi cu 1 la 6 atomi de carbon;

R<sup>3</sup> este hidrogen, hidroxi, sau metoxi;

R<sup>4</sup> este hidrogen sau alchil cu 1 la 6 atomi de carbon și

105

R<sup>5</sup> este aril,

2-, 3-, sau 4-piridinil,

2-, 3-, sau 4-piridinil substituit cu halogen,

2-benzotiazolil, 2-benzoxazolil, 3-benzo(b)tienil,

7-benzo(b)furanil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, sau 7-indolil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, sau 8-chinolinil sau 1-benzizotiazolil; sau o sare de adiție acidă acceptabilă farmaceutic a acestora.

110

Prin aplicarea invenției se obține ca avantaj lărgirea gamei de compuși activi cu efecte terapeutice în tulburările de blocaj dopaminergic, pe baza cărora se pot prepara diferite formulări farmaceutice cu aplicabilitate imediată în bolile sistemului nervos central.

Compușii prezentei invenții sunt folosiți pentru tratamentul tulburărilor care răspund blocajului dopaminergic care include depresia psihotică, abuzul de substanțe (Caine S.B. și Koob G.F., "Modulation of Cocaine Self-Administration in the Rat Through D-3 Dopamine Receptors", *Science*, 260:1814 (1993) și tulburări de constrângere (Goodman W.K. și colab., *The role of serotonin and dopamine in the pathophysiology of obsessive disorder*, *International Clinical Psychopharmacology*, 7, (Suppl.1):35(1992).

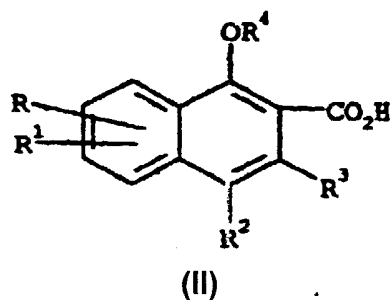
115

Ca agenți dopaminergici aleși pentru subtipul de receptor dopamină D3, compușii de formula I sunt folosiți ca agenți pentru tratarea psihozelor ca schizofrenia.

120

O altă realizare a invenției constă într-un procedeu de obținere a unui compus cu formula I, prin reacția unui compus cu formula II:

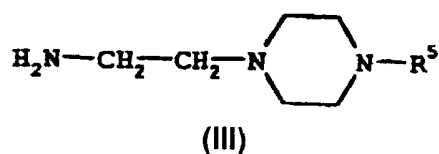
125



130

în care R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, și R<sup>4</sup> sunt cum s-a definit mai sus, cu un compus cu formula III:

135



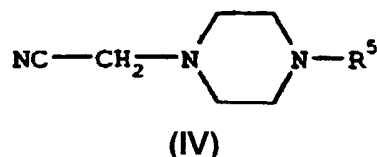
140

în care R<sup>5</sup> este cum s-a definit mai sus, în prezența unui reactiv de cuplare cum ar fi, de exemplu, cloroformat de izobutil și o bază, cum ar fi, de exemplu, trietilamina și altele asemenea, diciclohexilcarbodiimida și altele asemenea, într-un solvent cum ar fi, de exemplu, tetrahidrofuran, diclorometan și altele asemenea, la aproximativ 0°C, pentru a obține un compus cu formula I. De preferat, reacția se realizează cu cloroformiat de izobutil și trietilamină în tetrahidrofuran la aproximativ 0°C.

145

# RO 117452 B1

Un compus cu formula III s-a preparat dintr-un compus cu formula IV:

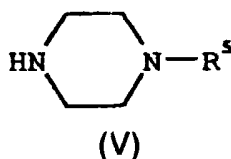


150

în care R<sup>5</sup> este cum s-a definit mai sus, în prezența unui agent de reducere, cum ar fi, de exemplu, hidrura de litiu aluminiu și altele asemenea, și un solvent cum ar fi, de exemplu, tetrahidrofuran și altele asemenea, la aproximativ 0°C, pentru a obține un compus cu formula III. De preferință, reacția se realizează cu hidrură de litiu aluminiu în tetrahidrură de carbon, la aproximativ 0°C.

155

Un compus cu formula IV s-a preparat dintr-un compus cu formula V:



160

în care R<sup>5</sup> este cum s-a definit mai sus, și un compus cu formula VI:

165



VI

în care Hal este halogen, în prezența unei baze, cum ar fi, de exemplu, un carbonat de metal alcalin sau hidroxid, de exemplu, carbonat de potasiu și altele asemenea; sau un carbonat de metal alcalino-pământos sau hidroxid și un solvent, cum ar fi, de exemplu, acetonitril și altele asemenea, la aproximativ temperatura camerei până la aproximativ temperatura de reflux a solventului, pentru a obține un compus cu formula IV. De preferat, reacția se realizează cu carbonat de potasiu în acetonitril, aproximativ la temperatura camerei.

170

Compușii cu formula II, formula V și formula VI sunt fie cunoscuți, fie se pot prepara prin metode cunoscute în domeniu.

175

O altă realizare a prezentei invenții este o compoziție farmaceutică pentru administrarea unei cantități eficiente dintr-un compus cu formula I. Compoziția farmaceutică, conform invenției, cuprinde drept ingredient activ, 1 până la 1000 mg per doză unitară, derivați cu formula I, în amestec cu excipienți, diluanți sau purtători acceptabili farmaceutic.

180

În compușii din formula I, termenul "alchil" înseamnă un radical hidrocarbonat ramificat sau liniar, având de la 1 până la 6 atomi de carbon, și include, de exemplu, metil, *n*-propil, izopropil, *n*-butil, *sec*-butil, izobutil, *terț*-butil, *n*-pentil, *n*-hexil și alții asemenea.

Termenii "alcoxi" și "tioalcoxi" sunt O-alchil sau S-alchil de la 1 până la 6 atomi de carbon cum s-a definit mai sus pentru "alchil".

185

Termenul "aril" reprezintă un radical aromatic care este o grupare fenil sau o grupare fenil substituită prin 1 până la 3 substituenți aleși dintre halogen, hidroxi, alchil, cum s-a definit mai sus, alcoxi, cum s-a definit mai sus, tioalcoxi, cum s-a definit mai sus, sau ciano.

"Halogen" este fluor, clor, brom sau iod.

"Metal alcalin" este un metal din Grupa IA a tabelului periodic și include, de exemplu, litiu, sodiu, potasiu și altele asemenea.

190

"Metal alcalino-pământos" este un metal din Grupa IIA a tabelului periodic și include, de exemplu, calciu, bariu, stronțiu, magneziu și altele asemenea.

În plus, compușii cu formula I sunt capabili să formeze săruri de adiție acide, acceptabile farmaceutic. Aceste forme sunt incluse în scopul prezentei invenții.

195

Sărurile de adiție acide, acceptabile farmaceutic, ale compușilor cu formula I, includ săruri derivate de la acizi anorganici netoxici, cum ar fi acid clorhidric, acid azotic, acid fosforic, acid sulfuric, acid bromhidric, acid fosforos și alții asemenea, precum și săruri derivate de la acizi organici netoxici, cum ar fi acizi alifatici mono- și dicarboxilici, acizi alcanoici fenil substituiți, acizi hidroxicanaloici, acizi alcandioici, acizi aromatici, acizi sulfonici alifatici și aromatici etc. Astfel de săruri includ sulfat, piro-sulfat, sulfit, bisulfit, nitrat, fosfat, monofosfat acid, bifosfat acid, metafosfat pirofosfat, clorură, bromură, iodură, acetat, propionat, caprilat, izobutirat, oxalat, malonat, succinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, mandelat, benzoat, clorobenzoat, metilbenzoat, dinitrobenzoat ftalat, benzensulfonat, toluensulfonat, fenilacetat, citrat, lactat, tartrat, metansulfonat și altele asemenea. Sunt studiate, de asemenea, sărurile aminoacizilor cum ar fi arginat și de asemenea gluconat, galacturonat (vezi, de exemplu, Serge S.M. și colab., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 86: 1-19 (1977)).

Sărurile de adiție acidă ale numiților compuși bazici se prepară prin contactarea formei bază liberă cu o cantitate suficientă a acidului dorit, pentru a produce sarea în mod convenabil. Forma bază liberă poate fi generată prin contactarea formei sare cu o bază și prin izolarea bazei libere în mod convențional. Formele de bază liberă diferă de formele de sare respective la unele din proprietățile fizice, cum ar fi solubilitatea în solvenți polari, dar, în alte privințe, sărurile sunt echivalente bazei lor libere respective pentru scopul prezentei invenții.

Unii compuși ai prezentei invenții pot exista atât în forme nesolvate, ca și în forme solvate, inclusiv în forme hidratate. În general, formele solvate, incluzând formele hidratate, sunt echivalente formelor nesolvate și se intenționează să fie cuprinse în scopul prezentei invenții.

Un compus preferat cu formula I este unul în care R<sup>2</sup> este halogen, nitro, sau ciano și R<sup>4</sup> este metil sau etil.

Sunt valoroase în mod deosebit:

- 4-brom-N-[2-[4-(2,3-diclorfenil)-1-piperazinil]etil]-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă;
  - 4-brom-1-metoxi-N-[2-(4-fenil-1-piperazinil)etil]-2-naftalencarboxamidă;
  - 4-brom-1-metoxi-N-[2-[4-piridin-2-il-1-piperazinil]etil]-2-naftalencarboxamidă;
  - 4-brom-1-metoxi-N-[2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-2-naftalencarboxamidă;
  - 4-brom-1-metoxi-N-[2-[4-(2-propilsulfonilfenil)-1-piperazinil]etil]-2-naftalencarboxamidă;
  - 4-brom-1-metoxi-N-[2-(4-o-tolil-1-piperazinil)etil]-2-naftalencarboxamidă;
  - 4-brom-N-[2-[4-(2,3-dimetilfenil)-1-piperazinil]etil]-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă;
  - 4-brom-N-[2-[4-(2-clorfenil)-1-piperazinil]etil]-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă;
  - 4-brom-N-[2-[4-(3-clorfenil)-1-piperazinil]etil]-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă;
  - 4-brom-N-[2-[4-(4-clorfenil)-1-piperazinil]etil]-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă;
  - 4-brom-N-[2-[4-(3-clor-2-metilfenil)-1-piperazinil]etil]-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă;
  - 4-brom-1-etoxi-N-[2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-2-naftalencarboxamidă;
  - 4-brom-1-etoxi-N-[2-(4-piridin-2-il-1-piperazinil)etil]-2-naftalencarboxamidă;
  - 4-cian-1-metoxi-N-[2-(4-fenil-1-piperazinil)etil]-2-naftalencarboxamidă;
  - N-[2-[4-(1,2-benzizotiazol-2-il)-1-piperazinil]etil]-4-brom-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă;
  - N-[2-[4-(7-benzofuranil)-1-piperazinil]etil]-4-brom-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă;
- și
- N-[2-(4-benzo(b)tiofen-3-il-1-piperazinil)etil]-4-brom-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă;
- sau o sare de adiție acidă, acceptabilă farmaceutic, a acestora.

# RO 117452 B1

Compușii cu formula I sunt agenți dopaminergici valoroși. S-a stabilit că antagoniștii dopamină D2 sunt agenți antipsihotici. De curând a fost identificat receptorul D3, care pare a media unele efecte ale agenților antipsihotici. Localizarea receptorului de dopamină D3 în zona limbică a creierului sugerează că un antagonist D3 selectiv ar reține activitatea antipsihotică a antagoniștilor, dar nu ar avea efectele lor secundare. Testele folosite arată că, compușii cu formula I leagă selectiv receptorul dopaminei D3. Astfel, compușii cu formula I au fost testați pentru capacitatea lor de a se lega la receptorii dopaminei, așa cum s-a măsurat prin inhibarea legăturii (<sup>3</sup>H) spiperonei la receptorul uman D2 și D3 într-un test receptor descris de Mackenzie R.G., și colab., "Characterization of the human D3 dopamine receptor expressed in transfected cell lines", *Eur. J.Pharmacol.*, 266:79 (1994); și pentru capacitatea de a stimula locomotor amfetamina indusă invers la șoareci conform metodologiei descrise de către Parker R.B., *Life Sci.*, 22: 1087-1076(1978). Acesta este un test tradițional pentru a prezice eficacitatea antipsihotică a antagoniștilor dopaminei. Se cunoaște că amfetaminele măresc DA, eliberat în creier, care induc la oameni efecte psihotice. Când amfetamina se administrează la rozătoare, starea de boală se manifestă ea însăși ca activitate locomotoare crescută. Inversul acestei activități locomotoare la rozătoare, datorată unei descreșteri în DA, constituie un indicator al activității antipsihotice la oameni. Metodele de testare de mai sus sunt încorporate aici ca referințe. Datele din tabel prezintă activitatea de legare la receptor și activitatea antipsihotică a compușilor cu formula I.

Tabelul I

Activitatea biologică a compușilor cu formula I

Exemplul	Compusul	Inhibarea legării ( <sup>3</sup> H)Spiperonei la receptori umani D <sup>3</sup> K <sub>i</sub> (nM)	Inhibarea legării ( <sup>3</sup> H)Spiperonei la receptori umani D <sup>3</sup> K <sub>i</sub> (nM)	
1	4-brom-N-(2-(4-(2,3-diclorofeni)-1-piperazinil)etil)-1-metoxi-2-naftalencarbo-xamidă	8	peste 10000	30%
2	4-brom-1-metoxi-N-(2-(4-fenil)-1-piperazinil)etil-2-naftalen- carboxamidă	26	1507	44%

Compușii prezentei invenții pot fi preparați și administrați oral și parenteral, într-o varietate de forme de dozare. Astfel, compușii prezentei invenții pot fi administrați prin injec-tare, intravenos, intramuscular, intracutanat, subcutanat, intraduodenal sau intraperitoneal. De asemenea, compușii prezentei invenții pot fi administrați prin inhalare, de exemplu, intra-nazal. În plus, compușii prezentei invenții pot fi administrați transdermal. Va fi la îndemâna specialiștilor din domeniu faptul că formele de dozaj următoare pot cuprinde, drept compo-nent, fie un compus cu formula I, fie o sare corespunzătoare, acceptabilă farmaceutic, a unui compus cu formula I.

Pentru prepararea compoziției farmaceutice din compușii prezentei invenții, purtătorii acceptabili farmaceutic pot fi solizi sau lichizi. Preparatele în formă solidă includ pudre, tablete, pilule, capsule, cașete, supozitoare și granule dispersabile. Un purtător solid poate fi constituit din unul sau mai multe substanțe care pot acționa ca diluanți, agenți de aromati-zare, lianți, conservanți, agenți pentru dezintegrarea tabletei, sau un material de încapsulare.

# RO 117452 B1

În pudre, purtătorul este un solid fin divizat, în amestec cu componentul activ, fin divizat.

În tablete, componentul activ este amestecat cu purtătorul care are proprietățile de legare necesare, în proporții adecvate, și este compactat în forma și dimensiunea dorită.

295 Pudrele și tabletele conțin, de preferință, de la 5 sau 10 până la 17% din compusul activ. Purtătorii potriviți sunt carbonat de magneziu, stearat de magneziu, talc, zahăr, lactoză, pectină, dextrină, amidon, gelatină, gumă tragacanta, metilceluloză, carboximetil celuloză de sodiu, o ceară cu punct de topire scăzut, unt de cacao și altele asemenea. Termenul "preparare" intenționează să includă formularea compusului activ cu material de încapsulare  
300 ca un purtător furnizând o capsulă în care componentul activ, cu sau fără alți purtători, este înconjurat de către un purtător care este astfel, în asociație cu el. Similar, sunt incluse cașete și pastile. Tabletele, pudrele, capsulele, pilulele cașetele și tabletele pot fi folosite ca forme de fozaj solide pentru administrare orală.

305 Pentru prepararea supozitoarelor, o ceară cu punct de topire scăzut, precum un amestec de gliceride din acid gras sau unt de cacao, este mai întâi topită, și componentul activ este dispersat omogen, prin agitare. Amestecul omogen topit este apoi turnat în matrițe cu dimensiuni convenabile, lăsat să se răcească și astfel, să se solidifice.

310 Preparatele în formă lichidă includ soluții, suspensii și emulsii, de exemplu, apă sau soluții propilenglicol apă. Preparatele lichide pentru injectare parenterale pot fi formulate ca soluție în soluție apoasă de polietilen glicol.

Soluțiile apoase, adecvate pentru utilizare orală, se pot prepara prin dizolvarea componentului activ în apă și prin adăugarea de coloranți corespunzători, aromatizanți, agenți de stabilizare și îngroșare, după dorință.

315 Suspensii apoase, adecvate pentru folosire orală, se pot obține prin dispersarea componentului activ fin divizat în apă cu material vâscos, cum ar fi gume naturale sau sintetice, rășini, metilceluloză, carboximetilceluloză sodică și alți agenți de suspendare bine cunoscuți.

De asemenea, sunt incluse preparate în formă solidă, care se intenționează să fie transformate înaintea utilizării în preparate sub formă lichidă, pentru administrare orală. Astfel de forme lichide includ soluții, suspensii și emulsii. Aceste preparate pot conține  
320 suplimentar față de componentul activ, coloranți, arome, stabilizatori, tampoane, îndulcitori artificiali și naturali, dispersanți, îngroșători, agenți de solubilizare și altele asemenea.

325 Preparatul farmaceutic este, de preferință, sub formă de unitate dozată. Într-o astfel de formă, preparatul este subdivizat în doze unitare care conțin cantități corespunzătoare ale componentului activ. Forma unitară dozată poate fi un preparat împachetat, pachetul conținând cantități precise de preparat, ca tablete împachetate, capsule și pudre în flacoane sau fiole. De asemenea, forma unitate dozată poate fi o capsulă, tabletă, cașetă, pastilă propriu-zisă sau poate fi un număr corespunzător din oricare din acestea, în formă împachetată.

330 Cantitatea componentului activ într-un preparat doză unitară poate fi variat sau ajustat de la 1 mg până la 1000 mg, de preferință, 10 mg la 100 mg, conform aplicării particulare și capacității componentului activ. Dacă se dorește, compoziția poate conține, de asemenea, alți agenți terapeutici compatibili.

335 În utilizarea terapeutică, ca agenți antipsihotici, compușii utilizați în metodele farmaceutice ale acestei invenții se administrează la un dozaj inițial zilnic de circa 1 mg până la circa 50 mg per kg. Este preferat un domeniu de dozaj zilnic de circa 5 mg până la circa 25 mg/kg. Totuși, dozajele pot fi variate, depinzând de cerințele pacientului, de severitatea condiției de tratat și de compusul folosit. Determinarea dozajului corespunzător unei situații particulare este cuprinsă în stadiul tehnicii. În general, tratamentul se inițiază cu doze mai mici, mai mici decât doza optimă a compusului. După aceea, dozajul se crește prin cantități

# RO 117452 B1

mici, până când se atinge efectul optim în împrejurările date. Pentru conveniență, dozajul zilnic total poate fi împărțit și administrat, dacă se dorește, în porțiuni, în timpul zilei. 340

Următoarele exemple nelimitative ilustrează metodele preferate de inventatori pentru prepararea compușilor invenției.

**Exemplul 1.** 4-brom-N-*l*-[4-(2,3-diclorfenil)-1-piperazinil]-etil-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă 345

**Etapa A:** Prepararea de 4-(2,3-diclorfenil)-1-piperazinacetoneitril

Se combină 2,3-diclorfenilpiperazină (5,0 g, 0,0216 mol) cloracetoneitril (1,37 ml, 0,0216 mol) și carbonat de potasiu (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (14,95 g, 0,108 mol) în acetoneitril și se încălzește la reflux 18 h. Amestecul de reacție se concentrează în vid și reziduul rezultat se repartizează între apă (H<sub>2</sub>O) și diclorometan. Stratul organic se usucă (sulfat de sodiu) și se concentrează pentru a da 5,45 g compus generic, sub formă de solid galben: punct de topire 89-92°C. 350

**Etapa B:** Prepararea 4-(2,3-diclorfenil)-1-piperazinetanaminei

O soluție de 4-(2,3-diclorfenil)-1-piperazinacetoneitril (5,45 g, 0,0202 mol) în tetrahidrofuran uscat (50 ml) se adaugă în picătură, la o suspensie de hidrură de litiu și aluminiu (LiAlH<sub>4</sub>) (0,84 g, 0,210 mol) în tetrahidrofuran uscat (50 ml) la 0°C. Suspensia se agită la 0°C timp de 3 h, apoi se adaugă în picătură hidroxid de sodiu (NaOH) 2N. Amestecul se filtrează prin Celită și se concentrează în vid pentru a obține 5,7 g de compus generic, sub forma unui clei galben. 355

**Etapa C:** Prepararea de 4-brom-N-*l*-[4-(2,3-diclorfenil)-1-piperazinil]etil-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă 360

Trietilamină (1,24 ml, 8,87 mmol) și cloroformiat de izobutil (0,50 ml, 3,9 mmol) se adaugă în acid 1-metoxi-4-brom-2-naftoic (publicația cererii de brevet european **EP O539281 AI**) (1,0 g, 3,55 mmol) în tetrahidrofuran uscat (20 ml), la 0°C, și se lasă să se agite timp de 1 h. La această anhidridă amestecată se adaugă 4-(2,3-diclorfenil)-1-piperazinetanamină (0,97 g, 3,55 mmol) în tetrahidrofuran uscat (5 ml) și agitarea se continuă timp de 18 h, lăsând amestecul să se încălzească treptat, până la temperatura camerei. Amestecul de reacție se spală cu clorură de sodiu (NaCl) saturată, se usucă (sulfat de sodiu), și se concentrează pentru a obține 0,27 g de compus generic, sub formă de solid alb; punct de topire 137°C. 370

Printr-un procedeu analog exemplului 1, folosind materii prime adecvate, sunt preparați compuși corespunzători formulei I, după cum urmează:

**Exemplul 2.** 4-brom-1-metoxi-N-[2-(4-fenil-1-piperazinil)etil]-2-naftalencarboxamidă, punct de topire 112-114°C.

**Exemplul 3.** 4-brom-1-metoxi-N-[2-(4-piridin-2-il-1-piperazinil)etil]-2-naftalencarboxamidă, punct de topire 201°C. 375

**Exemplul 4.** 4-brom-1-metoxi-N-*l*-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil-2-naftalencarboxamidă, punct de topire 198°C.

**Exemplul 5.** 4-brom-1-metoxi-N-*l*-[4-propilsulfanilfenil)-1-piperazinil]etil-2-naftalencarboxamidă, punct de topire 206°C. 380

**Exemplul 6.** 4-brom-1-metoxi-N-[2-(4-o-tolil-1-piperazinil)etil]-2-naftalencarboxamidă, punct de topire 190°C.

**Exemplul 7.** 4-brom-N-*l*-[4-(2,3-dimetilfenil)-1-piperazinil]etil-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă, punct de topire 192°C.

**Exemplul 8.** 4-brom-N-*l*-[4-(2-clorfenil)-1-piperazinil]etil-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă, punct de topire 158°C. 385

**Exemplul 9.** 4-brom-N-*l*-[4-(3-clorfenil)-1-piperazinil]etil-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă, punct de topire 113-114°C.

390 **Exemplul 10.** 4-brom-N-*l*-[4-(4-clorfenil)-1-piperazinil]etil-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă, punct de topire 153°C.

**Exemplul 11.** 4-brom-N-*l*-[4-(3-clor-2-metilfenil)-1-piperazinil]etil-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă, punct de topire 143°C.

**Exemplul 12.** 4-brom-1-etoxi-N-*l*-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil-2-naftalencarboxamidă, punct de topire 130°C.

395 **Exemplul 13.** 4-brom-1-metoxi-N-[2-(4-piridin-2-il-1-piperazinil)etil]-2-naftalencarboxamidă, punct de topire 100-104°C.

**Exemplul 14.** 4-cian-1-metoxi-N-[2-(4-fenil-1-piperazinil)etil]-2-naftalencarboxamidă.

**Exemplul 15.** N-*l*-[4-(1,2-benzizotiazol-3-il)-1-piperazinil]etil-4-brom-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă, punct de topire 125-126°C.

400 **Exemplul 16.** N-*l*-[4-(7-benzfuranil)-1-piperazinil]etil-4-brom-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă.

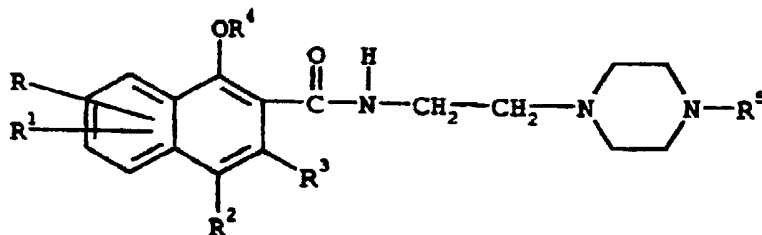
**Exemplul 17.** N-[2-(4-(benz(b)tiofen-3-il-1-piperazinil)etil)-4-brom-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă.

405

### Revendicări

1. Derivați de naftalencarboxamidă, **caracterizați prin aceea că** au structura corespunzătoare formulei generale I:

410



415

(I)

420

în care R și R<sup>1</sup> sunt aceiași sau diferiți și fiecare este hidrogen, alchil cu 1 la 6 atomi de carbon, alcoxi cu 1 la 6 atomi de carbon, tioalcoxi cu 1 la 6 atomi de carbon, hidroxi, amino, alchilamino în care gruparea alchil are de la 1 la 6 atomi de carbon sau dialchilamino, în care gruparea alchil are de la 1 la 6 atomi de carbon;

R<sup>2</sup> este halogen, nitro, ciano, SO<sub>2</sub>NH-, alchil cu 1 la 6 atomi de carbon, sau alcoxi cu 1 la 6 atomi de carbon;

R<sup>3</sup> este hidrogen, hidroxi, sau metoxi;

425

R<sup>4</sup> este hidrogen sau alchil cu 1 la 6 atomi de carbon și

R<sup>5</sup> este fenil, fenil substituit cu 1 la 3 substituenți aleși din grupul constând din halogen, hidroxi, alchil cu 1 la 6 atomi de carbon, alcoxi cu 1 la 6 atomi de carbon, tioalcoxi în care gruparea alcoxi are de la 1 la 6 atomi de carbon, ciano, 2-, 3-, sau 4-piridinil, 2-, 3-, sau 4-piridinil substituit cu halogen, 2-benzotiazolil, 2-benzoxazolil, 3-benzo(b)tienil, 7-benzo(b)furanil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, sau 7-indolil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, sau 8-chinolinil sau 1-benzizotiazolil;

430

sau o sare de adiție acidă, acceptabilă farmaceutic, a acestora.

2. Derivați conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că**, în formula I R<sup>2</sup> este halogen, nitro, sau ciano, iar R<sup>4</sup> este metil sau etil.

# RO 117452 B1

3. Derivați conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că sunt aleși dintr-un grup** constând din: 435

4-brom-N-{2-[4-(2,3-diclorfenil)-1-piperazinil]etil}-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă;

4-brom-1-metoxi-N-[2-(4-fenil-1-piperazinil)etil]-2-naftalencarboxamidă;

4-brom-1-metoxi-N-[2-(4-piridin-2-il-1-piperazinil)etil]-2-naftalencarboxamidă;

4-brom-1-metoxi-N-[2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]-etil]-2-naftalencarboxamidă; 440

4-brom-1-metoxi-N-[2-[4-(2-propilsulfanilfenil)-1-piperazinil]-etil]-2-naftalencarboxamidă;

4-brom-1-metoxi-N-[2-(4-o-tolil-1-piperazinil)-etil]-2-naftalencarboxamidă;

4-brom-N-{2-[4-(2,3-dimetilfenil)-1-piperazinil]-etil}-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă;

4-brom-N-{2-[4-(2-clorfenil)-1-piperazinil]etil}-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă; 445

4-brom-N-{2-[4-(3-clorfenil)-1-piperazinil]etil}-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă;

4-brom-N-{2-[4-(4-clorfenil)-1-piperazinil]etil}-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă;

4-brom-N-{2-[4-(3-clor-2-metilfenil)-1-piperazinil]etil}-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă;

4-brom-1-etoxi-N-[2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-2-naftalencarboxamidă;

4-brom-1-etoxi-N-[2-(4-piridin-2-il-1-piperazinil)etil]-2-naftalencarboxamidă; 450

4-ciano-1-metoxi-N-[2-(4-fenil-1-piperazinil)etil]-2-naftalencarboxamidă;

N-(2-(4-(1,2-benzizotiazol-3-il)-1-piperazinil)etil)-4-brom-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă;

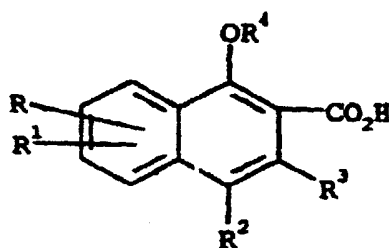
N-(2-(4-(7-benzofuranil-1-piperazinil)etil)-4-brom-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă;

și 455

N-(2-(4-benz(b)tiopen-3-il-1-piperazinil)etil)-4-brom-1-metoxi-2-naftalencarboxamidă.

4. Derivați conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că se folosesc pentru** tratarea psihozelor, a depresiei psihotice, a abuzului de substanțe, a tulburărilor de constrângere, a schizofreniei.

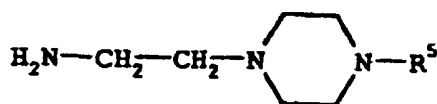
5. Procedeu de obținere a derivaților cu formula I, definiți în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că un compus cu formula II:** 460



(II)

465

în care R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> și R<sup>4</sup> au semnificațiile din revendicarea 1, reacționează cu un compus cu formula (III)



(III)

470

475

în care R<sup>5</sup> are semnificațiile din revendicarea 1, în prezența unui reactiv de cuplare, cum ar fi cloroformiatul de *i*-butil, și a unei baze cum ar fi trietilamina, într-un solvent cum ar fi tetrahidrofuran, diclorometan, la o temperatură de 0°C și, opțional, se face transformarea compusului cu formula I într-o sare a acestuia acceptabilă farmaceutic. 480

6. Compoziție farmaceutică pentru tratarea schizofreniei **caracterizată prin aceea că**, cuprinde drept ingredient activ unul dintre derivații definiți în revendicarea 1, în cantitate de 1...1000 mg per doză unitară, în amestec cu un excipient, diluant sau purtător acceptabil farmaceutic.

Președintele comisiei de examinare: **chim. Amelia Gruia**

Examinator: **ing. Dana-Maria Petrea**

