



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

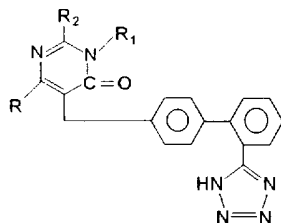
Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

- | | |
|---|--|
| (21) Nr. cerere: 94-00144 | (61) Perfecționare la brevet:
Nr. |
| (22) Data de depozit: 03.08.1992 | (62) Divizată din cererea:
Nr. |
| (30) Prioritate: 02.08.1991 IT MI91A002182 ; | (86) Cerere internațională PCT:
Nr. EP 92 / 01753 03.08.1992 |
| (41) Data publicării cererii:
BOPI nr. | (87) Publicare internațională:
Nr. WO / 9303018 18.02.1993 |
| (42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.12.1998 BOPI nr. 12/1998 | (56) Documente din stadiul tehnicii:
EP A 0424317; 0435827 |
| (45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr. | |

- (71) Solicitant: **ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.P.A., MILANO, IT;**
- (73) Titular: **ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.P.A., MILANO, IT;**
- (72) Inventatori: **SALIMBENI ALDO, MILANO, IT; POMA DAVIDE, MILANO, IT; MANGHISI ELSON, MILANO, IT; SCOLASTICO CARLO, MILANO, IT;**
- (74) Mandatar: **ROMINVENT S.A. (AGENȚIE PENTRU BREVETE, DESENE, MĂRCI ȘI TRANSFER TEHNOLOGIE) BUCUREȘTI**

(54) **DERIVAȚI DE PIRIMIDIN-6-ONĂ**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la derivați de pirimidin-6-onă cu formula generală I:



în care R este butil, R₁ este hidrogen sau arilmetil și R₂ este metil sau amino, compuși cu activitate antagonistă angiotensinei II, și pot fi utilizați în industria farmaceutică.

Revendicări: 4



Invenția se referă la derivați de pirimidin-6-onă, compuși cu activitate antagonistă angiotensinei II, având o structură heterociclică.

După cum se știe, sistemul renin-angiotensină (RAS) este o cascadă proteolitică care joacă un rol fundamental în reglarea presiunii sanguine și este în mod aparent implicată în apariția și menținerea unor patologii cardiovasculare, cum ar fi, hipertensiunea sau atacul cardiac.

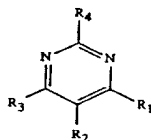
Hormonul octapeptidic angiotensina II, (AII) produsul final al renin-angiotensinei în sânge, este în principal format prin degradarea angiotensinei I datorată enzimelor ACE, care este localizată în endoteliul vaselor de sânge, plămâni, rinichi și multe alte organe. Acest hormon excită în artere o acțiune vasoconstrictoare puternică ca o consecință a interacțiunii sale cu receptori specifici, prezenți în membranele celulare.

Unul din modurile posibile de control al RAS-ului este antagonismul A II la nivel recepțional.

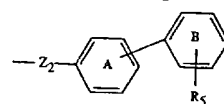
Anumiți analogi peptidici ai A II, de exemplu saralasină, sarmesină, sunt cunoscuți că antagonizează competitiv interacțiunile hormonului, dar folosirea lor clinică și experimentală s-a limitat la o activitate antagonistă parțială și întâmplător la o activitate orală.

Recent, câțiva compuși heterociclici non-peptidici cu 5 sau 6 membri au fost indicați drept antagoniști A II receptori. Exemple de astfel de compuși sunt revendicați în **EP 253310**, **EP 323841**, **EP 324377**, **EP 409332**, **EP 411507**, **EP 412594 A**, **EP 419048 A**. Față de acestea, prezenta invenție se referă la derivați heterociclici cu proprietăți antagoniste A II, care pot fi folosiți la tratamentul diferitelor patologii cardiovasculare, ca hipertensiunea, atacul de cord și hipertensiunea intraoculară.

În brevetul **EP 0424317** se revendică derivați de pirimidină cu formula generală:

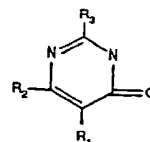


în care unul din radicalii: R_1 , R_2 și R_3 este un rest de o hidrocarbură alifatică, cicloalifatică, eventual substituite cu halogen sau hidrați și al doilea dintre radicalii R_1 , R_2 și R_3 și radicalul R_4 reprezintă fiecare, independent unul de altul, halogen, acil, hidrocarbură aromatică, grupa carboxi esterificată sau amidată, ciano, SO_3H , PO_2H_2 , PO_3H_2 , 5-tetrazolil, sulfamoi, acilamino sau Z_1R , în care Z_1 este o legătură pentru O, $S(O)_m$ sau $N(R)$, R este hidrogen sau un rest de hidrocarbură alifatică, care poate fi eventual întreruptă cu O, $S(O)_m$, o grupă amino, eventual substituită cu o grupă carboxi, eventual esterificată sau amidată, R este hidrogen sau un rest de hidrocarbură alifatică și m este 0, 1 sau 2 și al III-lea dintre radicalii R_1 , R_2 și R_3 sunt grupa:

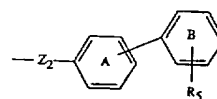


în care: Z_2 este alchilen, O, $S(O)_m$ sau $N(R)$, R_5 este carboxi, halogen, alkan-sulfonilamino, SO_3H , PO_2H_2 , PO_3H_2 , 5-tetrazolil, R este hidrogen sau un rest de hidrocarbură alifatică, m este 0, 1 sau 2 și ciclurile A și B, independent unul de altul, reprezintă un rest de hidrocarbură alifatică, eventual substituită cu halogen, care poate fi întrerupt cu oxigen, care poate fi substituită cu hidroxizi sau halogen.

În brevetul **EP 0435827** se revendică derivați de pirimidin-6-onă cu formula:



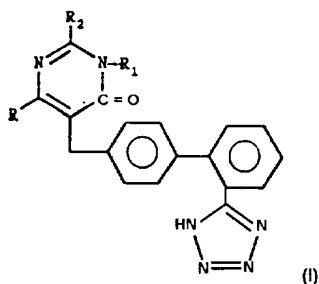
în care unul din radicalii: R_1 și R_2 este un radical de hidrocarbură alifatică, cicloalofatică, eventual substituită cu hidroxi sau halogen, și celălalt este dintre radicalii: R_1 și R_2 sunt o grupă cu formula:



în care: Z_2 este alchilen, O, $S(O)_m$ sau $N(R)$, R_5 este carboxi, halogen, alkan-sulfonilamino, SO_3H , PO_2H_2 , PO_3H_2 , 5-tetrazolil, R este hidrogen sau un rest de

hidrocarbură alifatică, m este 0, 1 sau 2 și ciclurile A și B, independent unul de altul, sunt substituite cu hidroxi sau halogen, o grupă carboxi, eventual esterificată sau amidată, sau 5-tetrazolil, și R_3 este halogen, acil, rest de hidrocarbură aromatică, carboxi, eventual esterificată sau amidată, ciano, SO_3H , PO_2H_2 , PO_3H_2 , 5-tetrazolil, sulfamoiil substituit sau acilamină sau $-Z_2R_1$, în care Z_2 este o legătură sau este O, $S(O)_m$ sau $N(R)$, R_1 este hidrogen sau un rest de hidrocarbură sau $S(O)_m$ sau $N(R)$ și R_1 este hidrogen sau un rest de hidrocarbură alifatică, care poate fi întrerupt cu O, $S(O)_m$ sau o grupă amino, eventual substituiți cu halogen, hidroxi sau o grupă carboxi esterificată sau amidată, și R_4 este un rest de hidrocarbură alifatică, eventual întreruptă cu O, $S(O)_m$ sau o grupă carboxi esterificată sau amidată, o grupă amino substituită cu o grupă hidroxi esterificată cu un alcool aromatic sau R_3 și R_4 împreună formează un radical alchilen, în care R este hidrogen sau un rest de hidrocarburi alifatică, și m este 0, 1 sau 2, în formă liberă sau de sare.

Obiectul invenției îl constituie derivați de pirimidin-6-onă cu formula generală (I):



în care: R este butil, R_1 este hidrogen sau arilmetil, în care arilul este fenil, 2-tienil sau 2-furanil substituit cu grupe carboxi sau metoxycarbonil și R_2 este metil sau amino.

Un compus preferat este 4-butil-1-[(2-carboxifenil)metil]-2-metil-5-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4)metil]pirimidin-6-onă și sărurile acestuia acceptabile din punct de vedere farmaceutic.

Alt compus preferat este 2-amino-6-butil-5-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)-metil]-pirimidin-4-onă și sărurile aces-

tuia, acceptabile din punct de vedere farmaceutic.

Deosebit de importanți sunt compușii:

- 4-butil-1-[(3-carboxitien-2-il)metil]-2-metil-5-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)-metil]-pirimidin-6-onă;

- 4-butil-1-[(3-metoxycarboniltien-2-il)metil]-2-metil-5-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)-metil]-pirimidin-6-onă;

- 4-butil-1-[(3-carboxifuran-2-il)metil]-2-metil-5-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)-metil]-pirimidin-6-onă;

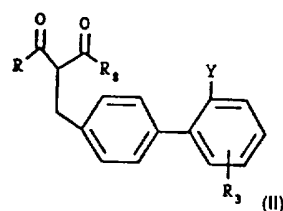
- 4-butil-1-[(3-metoxycarbonilfuran-2-il)metil]-2-metil-5-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)-metil]-pirimidin-6-onă;

Invenția se referă, de asemenea, la sărurile acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale compușilor cu formula (I) cu baze organice sau anorganice sau cu acizii. Aceste săruri includ sărurile de amoniu, sărurile de metale alcaline, cum ar fi sodiul sau potasiu, sărurile de metale alcalino-pământoase, cum ar fi calciul și magneziul, sărurile bazice organice, ca de exemplu, cu diciclohexamina, N-metil-D-glucamina, cu aminoacizi carageenina, lizina și așa mai departe. Exemple de săruri cu acizi organici și anorganici sunt acelea cu acizii clorhidric, bromhidric, sulfuric, fosforic, metansulfonil, toluen sulfonic, maleic, fumaric, camfor-sulfonic etc.

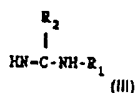
Invenția prezintă avantaje prin aceea că selecționează anumiți compuși care prezintă activitate superioară antagonistă angiotensinei II și care pot fi utilizați în industria farmaceutică.

Pentru o mai bună înțelegere a invenției se arată următoarele:

Compușii cu formula (I), în care Z este un grup $COOR_6$, în care R_6 este alchil cu 1...4 atomi de carbon, sau un grup tetrazolil substituit, se prepară prin reacția unui derivat 1,3-dicarbonil sau unui derivat 8-acetoacid cu formula (II):



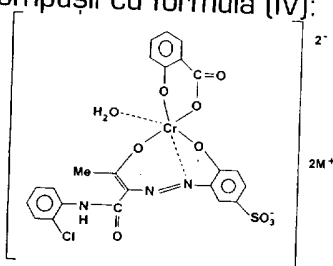
în care R și R₃ sunt definiți la formula (I), R₈ este un grup OR₉, în care R₉ este metil sau etil, sau un grup CH₂OR₅, în care R₅ este definit în formula (I), Y este COOR₆, în care R₆ este alchil cu 1...4 atomi de carbon, sau un grup tetrazol-5-il substituit cu compuși cu formula (III):



în care R₁ și R₂ sunt definiți ca în formula (I), cu mențiunea că R₁ este cel puțin hidrogen.

Reacția se conduce într-un solvent protic, cum ar fi alcoolii inferiori, de exemplu metanol, etanol, izopropanol, sau în apă sau în amestecurile lor sau într-un solvent aprotic, ca benzenul sau toluenul, în mod opțional în prezența unei baze, ca de exemplu un alcoolat, de exemplu CH₃ONa, C₂H₅ONa, ter-But OK, un hidroxid de metal alcalin sau alcalinopământos sau un carbonat. Temperatura camerei și temperatura de reflux.

Formarea heterociclului poate fi efectuată de asemenea în prezența unor acizi ca acidul acetic sau acidul clorhidric, la o temperatură cuprinsă între 20 și 80 °C. Compușii (I) se prepară pornind de la compușii cu formula (IV):



în care: R, R₁, R₂ și R₃ sunt definiți mai sus, Y este un grup COOR₆, în care R₆ este alchil cu 1...4 atomi de carbon, CN sau un grup tetrazol-5-il substituit cu un grup trifenilmetil.

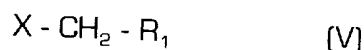
Când Y este un grup alcoxicarbonil, compusul cu formula (IV) poate fi supus unei hidrolize cu acizi, de exemplu cu acidul clorhidric, trifluoracetic, formic, acetic, în solvenți protici ca amestecuri apă-alcool sau în solvenți aprotici ca CH₂Cl₂, dioxan, sau cu baze, hidroxizi alcalini în amestecuri apă-alcool, la temperaturi între 20 până la 80 °C.

Când X este un grup CN, se poa-

te face hidroliză cu acizi și baze puternice, preferabil cu un amestec 1:1 de acid clorhidric apos și acid acetic glacial la reflux, sau cu NaOH în etanol sau etilglicol la temperaturi cuprinse între 20 până la temperatura de reflux. Grupul CN poate fi convertit la derivatul tetrazolil prin tratare cu NaN₃ și NH₄Cl în DMF la temperaturi cuprinse între 30 și 120 °C, sau prin aditie 1,3-dipolară de trialchil sau triarilstanil azide în solvenți, cum ar fi toluen, xilen, la temperaturi de 110 până la 130 °C.

Când Y este un grup tetrazol protejat de un grup trifenilmetil, ultimul poate fi îndepărtat prin tratare cu acid acetic, trifluoracetic sau clorhidric sau prin hidrogenoliză.

Compuși cu formula (IV), în care R₁ este hidrogen, pot fi alchilați în prezența bazelor, ca K₂CO₃, NaH, NaNH₂, butilitiu, LDA în solvenți aprotici polari, cum ar fi DMF, DMSO, THF la temperaturi cuprinse între -20 până la +30 °C cu compuși cu formula (V):



în care: R₁ este definit mai sus și X este o grupă care se elimină, de exemplu, clor, brom, iod, sau un grup mesilat sau tosilat.

Compușii cu formula (IV), în care X este C-R₄, în care R₄ este CH₂OCH₂-fenil, pot fi transformați în derivații hidroxi corespunzători prin hidrogenoliză catalitică într-un solvent hidroxilat, cum ar fi metanolul, etanolul, în prezența unui catalizator de platină sau paladiu.

Compușii cu formula (IV) se prepară prin reacția compuşilor cu formula (II), în care Y este definit mai sus în formula (IV), cu compușii cu formula (III), conform metodelor descrise anterior.

Compușii cu formula (II) se obțin prin alchilare 8-dicetonelor sau 8-cetoneerilor cunoscuți, așa cum rezultă din exemple.

Se indică în continuare prepararea materiilor prime.

A. Prepararea 1-benziloxi-2,4-octadionei

Sub atmosferă de hidrogen, se adaugă 0,9 g metoxid de sodiu, urmată după 10 min de adăugarea a 2 ml de 2-hexanonă, la o soluție conținând 4,9 g de metilbenzil oxiacetat în 50 ml de toluen anhidru. După agitarea timp de 10 h la temperatura camerei, se adaugă 10 ml apă și acid acetic până la pH = 5. Faza toluenică se separă și se extrage faza apoasă cu acetat de etil. Fazele organice, comasate cu faza toluenică, se spală cu o soluție saturată de clorură de sodiu, se usucă pe sulfat de sodiu și se evaporă la sec. Reziduul se purifică prin FC, eluent: hexan/AcOEt, 9:1. Se obțin 2,5 g de ulei galben-pal, randament 63 %; $^1\text{H-NMR}$, 200 MHz, CDCl_3 : 0,92 (3H, t); 1,22-1,68 (4H, m); 2,33 (2H, t); 4,07 (2H, s); 4,60 (2H, s); 5,85 (1H, s); 7,30-7,45 (5H, m).

Similar se prepară următorii compuși:

- * 1-benziloxi-2,4-heptadionă;
- * 1-metoxi-2,4-octadionă;
- * 1-metoxi-2,4-heptadionă;
- * 1-[[4-metoxycarbonilfenil]metoxi]-2,4-octadionă.

B. Prepararea 1-benziloxi-3-[[2'-metoxycarbonilbifenil-4-il]-2,4-octadionei

Sub atmosferă de azot, 1,3 g de 1-benziloxi-2,4-octadionă, dizolvat în 5 ml dimetilformamidă anhidră, se adaugă, prin picurare, la o suspensie conținând 0,16 g hidrură de sodiu 80 % în 15 ml dimetilformamidă anhidră. După ce se termină efervescența la amestec, se adaugă 2 g de iodură de sodiu și 1,6 g de 4-brometil-2'-metoxycarbonilbifenil, dizolvat în 5 ml de dimetilformamidă anhidră, sub formă de picături. După agitare timp de 6 h la temperatura camerei și timp de 6 h la 70 °C, se evaporă solventul, reziduul se tratează cu apă și se extrage cu eter. Faza organică se spală cu clorură de sodiu saturată, se usucă pe sulfat de sodiu și se evaporă la sec. Reziduul se purifică prin FC, eluant hexan/AcOEt, 75:25. Se obțin 1,3 g ulei galben-pal, randament 52 %; $^1\text{H-NMR}$, 200 MHz, CDCl_3 : 0,80 (3H, t); 1,08-1,50 (4H, m); 2,17 (1H, dt); 2,47 (1H, dt); 3,02 (1H, dd); 3,22 (1H, dd); 3,62

(3H, s); 3,99 (2H, s); 4,19 (1H, t); 4,48 (2H, s); 7,10-7,55 (2H, m); 7,82 (1H, dd).

Similar, se prepară compușii următori:

- * 1-benziloxi-3-[[2'-metoxycarbonilbifenil-4-il]metil]-2,4-hepadionă;
- * 1-metoxi-3-[[2'-metoxycarbonilbifenil-4-il]metil]-2,4-octadionă;
- * 1-metoxi-3-[[2'-metoxycarbonilbifenil-4-il]metil]-2,4-octadionă;
- * 1-[[4-metoxycarbonilfenil]metoxi-3-[[2'-metoxycarbonilbifenil-4-il]metil]-2,4-octadionă;
- * 1-benziloxi-3-[[2'-cianobifenil-4-il]metil]-2,4-octadionă;
- * 1-benziloxi-3-[[2'-[N-trifenilmetil-(1H-tetrazol-5-il)]bifenilcianobifenil-4-il]metil]-2,4-octadionă.

C. Prepararea metil-3-oxoheptanoatului

Sub atmosferă de azot, se adaugă 59 ml de butilitiu 1,5 M în hexan, la o soluție ce conține 14 ml de diizopropilamină în 200 ml în tetrahidrofuran anhidru la 0 °C. După agitare timp de 20 min, se adaugă cu picătură 9,3 ml de acetoacetat de metil, se agită în continuare timp de 30 min la 0 °C și se adaugă apoi, prin picurare, 54 ml de butilitiu 1,6 M în hexan. După alte 30 min se adaugă, prin picurare, 8,4 ml iodură de propil în soluția portocaliu-închis. Temperatura este lăsată să crească la temperatura camerei și după 30 min se adaugă în continuare prin picurare, 50 ml de acid clorhidric 37 % diluat cu 100 ml apă, în timp ce temperatura este menținută sub 15 °C. Amestecul de reacție este extras cu eter. Faza organică se spală cu o soluție saturată de clorură de sodiu, se usucă pe sulfat de sodiu și se evaporă până la sec. Reziduul se purifică prin FC, eluent: AcOEt/hexan, 1:9. Se obțin 8,3 g de ulei limpede, randament 61 %; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 0,90 (3H, m); 1,22-1,65 (4H, m); 2,53 (2H, t); 3,44 (2H, s); 3,73 (3H, s).

Similar se prepară 3-oxohexanoatul.

D. Prepararea metil-2-[[2'-metoxycarbonilbifenil-4-il]metil]-3-oxoheptanoatului

Sub atmosferă de azot se adaugă 2,3 g de metil-3-oxoheptanoat, dizolvat în 10 ml de tetrahidrofuran anhidru, prin picurare, într-o suspensie conținând 0,22 de hidrură de sodiu 80 % în 30 ml de tetrahidrofuran anhidru. După ce se termină efervescența, se adaugă lent, sub formă de picături, 2,22 g de 4-bromometil-2'-metoxycarbonilbifenil, dizolvate în 10 ml tetrahidrofuran anhidru, în soluție limpede. După 15 min, se adaugă și acid acetic până la pH acid. Amestecul de reacție se extrage cu acetat de etil. Faza organică se spală cu soluție saturată de clorură de sodiu, se usucă pe sulfat de sodiu și se evaporă la sec. Rezi- duul se purifică prin FC, eluent: hexan/a- cetat de etil, 8:2. Se obțin 2,6 g de ulei limpede, randament 93 %; ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 0,86 (3H, t); 1,15-1,62 (4H, m); 2,25-2,65 (2H, m); 3,20 (2H, d); 3,63 (3H, s); 3,71 (3H, s); 3,84 (1H, t); 7,12-7,58 (7H, m); 7,78 (1H, dd).

Similar se prepară și compușii:

- metil 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-3-oxoheptanoat; ¹H-NMR (CDCl₃): 0,85 (3H, t); 1,15-1,63 (4H, m); 2,27-2,67 (2H, m); 3,22 (2H, d); 3,71 (3H, s); 3,85 (1H, t); 7,23-7,79 (8H, m);

- metil 2-[(2'-N-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-3-oxoheptanoat; ¹H-NMR (CDCl₃): 0,84 (3H, t); 1,12-1,61 (4H, m); 2,18-2,62 (2H, m); 3,06 (2H, d); 3,66 (3H, s); 3,69 (1H, t); 6,81-7,52 (22H, m); 7,90 (1H, dd);

- metil 2-[(2'-metoxycarbonilbifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoat;

- metil 2-[(5'-cloro-2'-metoxycarbonilbifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoat;

- metil 2-[(2'-terțbutoxycarbonilbifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoat.

E. Prepararea 6-butil-5-[(2'-metoxycarbonilbifenil-4-il)metil]pirimidin-4-onei

Sub atmosferă de azot și răcire intermitentă se adaugă 0,18 g de formamidă clorhidrat, urmată de 0,87 g de metil 2-[(2'-metoxycarbonilbifenil-4-il)metil]-3-oxohexanoat, dizolvate în 2 ml de metanol anhidru, la o soluție ce conține

0,37 g de metoxid de sodiu anhidru. După agitate timp de 20 h la temperatura camerei se evaporă solventul, reziduul se acoperă cu apă și se ajustează pH-ul la 5 cu acid clorhidric diluat. Faza apoasă se extrage cu eter și solidul alb care se separă la interfață și se filtrează. Se obțin 0,45 g produs, randament 53 %, punct topire = 135...137 °C.

Similar se prepară următorii compuși:

- 5-[(2'-metoxycarbonilbifenil-4-il)metil]-6-propilpirimidin-4-onă;

- 6-butil-5-[(2'-metoxycarbonilbifenil-4-il)metil]-2-metilpirimidin-4-onă, punct de topire = 144-147 °C;

- 4-benziloximetil-6-butil-5-[(2'-metoxycarbonilbifenil-4-il)metil]-2-metilpirimidină;

- 4-butil-5-[(2'-metoxycarbonilbifenil-4-il)metil]-6-metoximetil-2-metilpirimidină;

- 4-butil-5-[(2'-metoxycarbonilbifenil-4-il)metil]-6-metoxycarbonilfenil]metoximetil-2-metilpirimidină;

- 6-butil-5-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]pirimidin-4-onă;

- 6-butil-5-[(2'-[N-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]pirimidin-4-onă;

- 2-amino-6-butil-5-[(2'-metoxycarbonilbifenil-4-il)metil]pirimidin-4-onă, punct de topire = 252...254 °C;

- 6-butil-2-hidroxi-5-[(2'-metoxycarbonilbifenil-4-il)metil]pirimidin-4-onă;

- 6-butil-[5'-cloro-2'-metoxycarbonilbifenil-4-il]metil]pirimidin-4-onă;

- 6-butil-2-cianoamino-5-[(2'-metoxycarbonilbifenil-4-il)metil]pirimidin-4-onă, punct de topire = 222...224 °C;

- 6-butil-5-[(2'-metoxycarbonilbifenil-4-il)metil]-2-nitroamino-pirimidin-4-onă;

- 6-butil-2-metil-5-[(2'-[N-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]pirimidin-4-onă, punct de topire = 98...100 °C;

- 2-amino-6-butil-5-[(2'-[1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-il]metil]pirimidin-4-onă, punct de topire = 234...236 °C.

F. Prepararea 4-butil-6-hidroximetil-2-metil-5-[(2'-metoxycarbonilbifenil-4-il)metil]pirimidinei

O soluție conținând 0,5 g de 4-benziloximetil-6-butil-2-metil-5-[(2'-me-

toxicarbonilbifenil-4-il]metil]pirimidină în 50 ml de etanol se hidrogenează în prezența a 0,1 g de paladiu pe cărbune la presiune atmosferică și la temperatura camerei. După absorția teoretică de hidrogen, amestecul de reacție se filtrează pe Celite (R) și solventul se evaporă obținându-se 0,38 g de ulei limpede, care se folosește direct, fără o purificare ulterioară, randament 95 %.

G. Prepararea 4-butil-5-[(2'-metoxycarbonilbifenil-4-il]metil]pirimidin-4-onei.

Se dizolvă 0,13 g de hidroxid de sodiu în 2 ml de apă și apoi se adaugă la o soluție ce conține 0,42 g de 6-butil-5-[(2'-metoxycarbonilbifenil-4-il]metil]pirimidin-4-onă în 10 metanol. După refluxare timp de 24 h sub agitare, se evaporă solventul. Reziduul se acoperă cu apă și se extrage cu eter. Faza apoasă se acidulează la pH 3. Ceara solidă astfel obținută se tratează cu un amestec de apă/eter. După filtrare se obține 0,35 g solid alb, randament 88 %, punct de topire = 197...200 °C.

Similar se prepară următorii compuși:

- 5-[(2'-carbonilbifenil-4-il]metil]-6-propilpirimidin-4-onă;
- 6-butil-5-[(2'-carbonilbifenil-4-il]metil]-2-metilpirimidin-4-onă, punct de topire = 208-210 °C;
- 4-butil-5-[(2'-carbonilbifenil-4-il]metil]-6-hidroximetil-2-metilpirimidină;
- 4-butil-5-[(2'-carbonilbifenil-4-il]metil]-2-metil-6-metoximetilpirimidină;
- 4-butil-5-[(2'-carbonilbifenil-4-il]metil]-6-[(4-carboxifenil)-metoximetil]pirimidină;
- 2-amino-6-butil-5-[(2'-carbonilbifenil-4-il]metil]pirimidin-4-onă, punct de topire = 190...195 °C, descompunere.
- 6-butil-5-[(2'-carbonilbifenil-4-il]metil]-2-hidroxipirimidin-4-onă;
- 6-butil-5-[(2'-carbonilbifenil-4-il]metil]-1-[(4-carboxifenil)metil]pirimidin-4-onă, punct de topire = 141...144 °C;
- 1-benzil-4-butil-5-[(2'-carbonilbifenil-4-il]metil]pirimidin-4-onă, punct de topire = 198...200 °C;
- 4-butil-5-[(2'-carbonilbifenil-4-il]-

metil]-1-[(4-hidroxifenil)metil]pirimidin-6-onă;

- 6-butil-5-[(2'-carboxi-5'-clorobifenil-4-il]metil]pirimidin-4-onă;

- 4-butil-5-[(2'-carbonilbifenil-4-il]metil]-6-[(3-carboxitien-2-il)metoxi]-2-metilpirimidină, punct de topire = 180...185 °C, descompunere;

- 4-butil-5-[(2'-carbonilbifenil-4-il]metil]-6-[(3-carboxifuran-2-il)metil]-2-metilpirimidină, punct de topire = 149...152 °C;

- 4-butil-5-[(2'-carbonilbifenil-4-il]metil]-1-[(2-carboxifenil)metil]pirimidin-6-onă, punct de topire = 185-187 °C;

- 4-butil-5-[(2'-carbonilbifenil-4-il]metil]-1-[(3-carboxitien-2-il)metil]pirimidin-6-onă, punct de topire = 175...178 °C, desc.;

- 4-butil-5-[(2'-carbonilbifenil-4-il]metil]-1-[(3-carboxifuran-2-il)metil]-2-metilpirimidin-6-onă, punct de topire = 143...148 °C, descompunere;

- 4-butil-5-[(2'-carbonilbifenil-4-il]metil]-1-[(tien-2-il)metil]pirimidin-6-onă, punct de topire = 205...208 °C;

- 6-butil-5-[(2'-carbonilbifenil-4-il]metil]-2-cianoaminopirimidin-4-onă, punct de topire = 230...232 °C;

- 6-butil-5-[(2'-carbonilbifenil-4-il]metil]-2-nitroaminopirimidin-4-onă;

- 6-butil-5-[(2'-carbonilbifenil-4-il]metil]-2-fenilaminocarbonilpirimidin-4-onă, punct de topire 229...231 °C;

- 6-butil-5-[(2'-carbonilbifenil-4-il]metil]-2-ciclohexilaminocarbonilaminopirimidin-4-onă, punct de topire 234...236 °C;

- 6-butil-5-[(2'-carbonilbifenil-4-il]metil]-2-metilaminotiocarbonilpirimidin-4-onă, punct de topire 179...181 °C;

- 2-aminocarbonilamino-6-butil-5-[(2'-carbonilbifenil-4-il]metil]pirimidin-4-onă;

- 4-butil-1-[(3-carboxitien-2-il)metil]-5-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]pirimidin-6-onă, punct de topire 154...156 °C;

- 4-butil-1-[(3-carboxifuran-2-il)metil]-5-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]pirimidin-6-onă;

- 4-butil-5-[(2'-carboxifenil-4-il]me-

til]-6-[[carboxifenil]metil]pirimidină, punct de topire 208...211 °C;

H. Prepararea 4-butil-5-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil]pirimidin-6-onei.

Metoda A

Sub atmosferă de azot, se adaugă 0,11 g de azidă de sodiu și 0,09 g de clorură de amoniu la o soluție ce conține 0,2 g de 6-butil-5-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]pirimidin-4-onă în 2 ml de dimetilformamidă anhidră. După ce au reacționat 16 ore la 100 °C și 60 ore la 120 °C, amestecul de reacție se lasă să se răcească și se adaugă o nouă cantitate egală cu prima azodă de sodiu și de clorură de amoniu. După încă 50 h la 120 °C, solidul se filtrează și solventul se distilează în vid. Reziduul se extrage cu apă și se extrage cu acetat de etil, faza organică se usucă pe sulfat de sodiu și solventul se evaporă. Materialul brut se purifică prin FC, eluent: acetat de etil/metanol, obținând 12 g de solid alb, randament 53 %.

Metoda B

1 ml de acid trifluoracetic și 1 ml apă se adaugă la o soluție ce conține 0,3 g de 6-butil-5-[(2'-(N-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)/bifenil-4-il)metil]pirimidin-6-onă în 5 ml tetrahidrofuran. După agitare timp de 2 h la temperatura camerei, amestecul de reacție se tratează cu hidroxid de sodiu până la neutralizare și se evaporă solventul. Reziduul se purifică prin FC, conform metodei A. S-au obținut 0,11 g de solid alb, randament 60 %.

Similar se prepară următorii compuși:

- 6-butil-2-metil-5-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil]pirimidin-4-onă cu punct de topire 238...240 descompunere;

- 1-benzil-4-butil-5-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil]pirimidin-6-onă;

- 4-butil-1-[(2-carboxifenil)metil]-2-metil-5-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil]pirimidin-6-onă, cu punct de topire 193...196 °C;

- 4-butil-6-[(2-metoxycarboxilfenil)metil]-2-metil-5-[(2'-(1H-tetrazol-5-

il)bifenil-4-il]metil]pirimidină, cu punct de topire 103...105 °C;

- 4-butil-1-[(3-metoxycarboniltien-2-il)metil]-2-metil-5-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil]pirimidin-6-onă, cu punct de topire 100...105 °C;

- 4-butil-6-[(3-metoxycarboniltien-2-il)metoxi]-2-metil-5-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil]pirimidină, cu punct de topire 100...105 °C;

- 4-butil-1-[(3-metoxycarbonilfuran-2-il)metil]-2-metil-5-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil]pirimidin-6-onă;

- 4-butil-6-[(3-metoxycarbonilfuran-2-il)metoxi]-2-metil-5-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil]pirimidină;

- 4-butil-1-[(4-carboxifenil)metil]-2-metil-5-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil]pirimidin-6-onă;

- 4-butil-6-[(4-metoxycarbonilfenil)metoxi]-2-metil-5-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil]pirimidină.

I. Prepararea 6-butil-5-[(2'-metoxycarbonilfenil-4-il)metil]-2-fenilamino-carbonilaminopirimidin-4-onei

Se adaugă 0,27 g de fenilizocianat la o soluție ce conține 0,3 g de 2-amino-6-butil-5-[(2'-metoxycarbonilfenil-4-il)metil]pirimidin-4-onă în 6 ml de dimetilformamidă uscată la 0 °C. După agitare la temperatura camerei timp de 30 min, amestecul de reacție se evaporă la sec și reziduul se cristalizează din dimetilformamidă. Se obțin 0,22 g de solid alb, randament 56 %, punct de topire 217...219 °C.

În mod similar se prepară următorii compuși:

- 6-butil-2-ciclohexilaminocarbonilamino-5-[(2'-metoxycarbonilfenil-4-il)metil]pirimidin-4-onă, cu punct de topire 220...222 °C;

- 6-butil-5-[(2'-metoxycarbonilfenil-4-il)metil]-[2-metilaminotiocarbonilaminopirimidin-4-onă, cu punct de topire 186...188 °C;

- 2-aminocarbonilamino-6-butil-[(2'-metoxycarbonilfenil-4-il)metil]pirimidin-4-onă.

J. Prepararea 2-acetilamino-6-butil-5-[(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]pirimidin-4-onei

Se adaugă 10 ml de Ac_2O la o suspensie de 2-amino-6-butil-5-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)/metil]pirimidin-4-onă în toluen. După alte adăugări de Ac_2O soluția se evaporă la sec. Reziduul se purifică prin FC, eluent $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanol}/\text{AcOH}$, 89,9:10:0,1. Se obțin 15 mg de solid alb, randament 32 %, punct de topire 205-208 °C.

Se dă în continuare un exemplu de realizare a invenției :

Prepararea 4-butil-5-[(2'-metoxycarbonilbifenil-4-il)metil]-1-/4-metoxycarbonilfenil]-metil]pirimidin-6-onei

0,6 g de 6-butil-5-[(2'-metoxycarbonilbifenil-4-il)metil]pirimidin-4-onă, dizolvat în 3 ml de dimetilformamidă anhidră, se adaugă la o suspensie conținând 0,05 g de hidrură de sodiu 80 % în 5 ml de dimetilformamidă anhidră, în timp ce se agită la temperatura camerei. După ce a încetat efervescența, se adaugă prin picurare 0,7 ml de 4-brometilbenzoat de metil, dizolvați în 2 ml de dimetilformamidă anhidră. După agitare timp de 3 h, se evaporă solventul și reziduul se purifică prin FC, eluent: $\text{AcOEt}/\text{hexan}$, 1:1. Se obțin 0,7 g de ulei limpede, randament 85 % ; $^1\text{H-NMR}$ (200 Mhz , CDCl_3): 0,91 (3H, t); 1,15-1,65 (4H, m); 2,62 (2H, t); 3,62 (3H, s); 3,91 (3H, s); 3,97 (2H, s); 5,15 (2H, s); 7,12-7,52 (9H, m); 7,78 (1H, dd); 7,89-8,10 (2H, m); 8,07 (1H, s).

Similar se prepară compușii:

- 1-benzil-4-butil-5-[(2'-metoxycarbonilbifenil-4-il)metil]pirimidin-6-onă; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,91 (3H, t); 1,20-1,65 (4H, m); 2,61 (2H, t); 3,61 (3H, s); 3,98 (2H, s); 5,10 (2H, s); 7,15-7,52 (12H, m); 7,78 (1H, dd); 8,05 (1H, s);

- 4-butil-1-[(4-hidroxifenil)metil]-5-[2'-metoxycarbonilbifenil-4-il)metil]pirimidin-6-onă;

-4-butil-5-[(2'-metoxycarbonilbifenil-4-il)metil]-1-[(2-metoxycarbonilfenil)metil]pirimidin-6-onă; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,91 (3H, t); 1,25-1,65 (4H, m); 2,63 (2H, t); 3,61 (3H, s); 3,91 (3H, s); 3,97 (2H, s); 5,55 (2H, s); 7,12-7,57 (10H, m); 7,78 (1H, dd); 8,03 (1H, dd); 8,15 (1H, s);

-4-butil-5-[(2'-metoxycarbonilbifenil-4-il)metil]-1-[(3-metoxycarboniltien-2-il)metil]-2-pirimidin-6-onă; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,96 (3H, t); 1,15-1,65 (4H, m); 2,60 (2H, t); 3,62 (3H, s); 3,98 (2H, s); 5,25 (2H, s); 6,89 (1H, dd); 7,08-7,53 (9H, m); 7,78 (1H, dd); 8,08 (1H, dd);

-4-butil-5-[(2'-metoxycarbonilbifenil-4-il)metil]-1-[(3-metoxycarboniltien-2-il)metil]-2-pirimidin-6-onă; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,90 (3H, t); 1,20-1,65 (4H, m); 2,47 (3H, s); 2,58 (2H, t); 3,61 (3H, s); 3,90 (3H, s); 3,99 (2H, s); 5,91 (2H, s); 7,08-7,53 (9H, m); 7,78 (1H, dd);

-4-butil-5-[(2'-metoxycarbonilbifenil-4-il)metil]-1-[(3-metoxycarbonilfuran-2-il)metil]-2-metilpirimidin-6-onă; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,90 (3H, t); 1,15-1,65 (4H, m); 2,47 (3H, s); 2,57 (2H, t); 3,61 (3H, s); 3,88 (3H, s); 3,98 (2H, s); 5,69 (2H, s); 6,69 (1H, d); 7,12-7,55 (8H, m); 7,78 (1H, dd);

- 4-butil-1-[(2-metoxycarbonilbifenil)metil]-2-metil-5-[(2'-[N-trifenilmetil-(1H-tetrazol-5-il)]bifenil-4-il)metil]pirimidin-6-onă; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,91 (3H, t); 1,15-1,65 (4H, m); 2,36 (3H, s); 2,53 (2H, t); 3,85 (2H, s); 3,93 (3H, s); 5,73 (2H, s); 6,75 (1H, dd); 6,82-7,10 (8H, m); 7,18-7,48 (16H, m); 7,78 (1H, dd); 8,08 (1H, dd);

- 4-butil-1-[(3-metoxycarboniltien-2-il)metil]-2-metil-5-[(2'-[N-trifenilmetil-(1H-tetrazol-5-il)]bifenil-4-il)metil]pirimidin-6-onă; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,88 (3H, t); 1,20-1,65 (4H, m); 2,46 (3H, s); 2,50 (2H, t); 3,86 (2H, s); 3,90 (3H, s); 5,87 (2H, s); 6,80-7,55 (24H, m); 7,88 (1H, dd);

- 4-butil-1-[(3-metoxycarbonilfuran-2-il)metil]-5-[(2'-[N-trifenilmetil-(1H-tetrazol-5-il)]bifenil-4-il)metil]pirimidin-6-onă; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,90 (3H, t); 1,15-1,65 (4H, m); 2,46 (3H, s); 2,50 (2H, t); 3,86 (2H, s); 3,88 (3H, s); 5,66 (2H, s); 6,69 (1H, d); 6,80-7,55 (23H, m); 7,88 (1H, dd);

- 4-butil-1-[(4-metoxycarbonilfenil)metil]-2-metil-5-[(2'-[N-trifenilmetil-(1H-tetrazol-5-il)]bifenil-4-il)metil]pirimidin-6-onă; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,91 (3H, t); 1,15-

1,65 (4H, m); 2,36 (3H, s); 2,53 (2H, t); 3,85 (2H, s); 3,93 (3H, s); 5,33 (2H, s); 6,75 (1H, dd); 6,82-7,10 (8H, m); 7,18-7,48 (16H, m); 7,88 (1H, dd); 8,08 (1H, dd);

- 4-butil-5-[(2'-metoxycarbonilfenil-4-il)metil]-6-[(4-metoxycarbonilfenil)metoxi]-pirimidin-6-onă; ¹H-NMR (CDCl₃): 0,91 (3H, t); 1,20-1,70 (4H, m); 2,77 (2H, t); 3,61 (3H, s); 3,90 (3H, s); 4,08 (2H, s); 5,48 (2H, s); 7,05-7,55 (9H, m); 8,81 (1H, dd); 7,93-8,01 (2H, m); 8,63 (1H, s);

- 4-butil-5-[(2'-metoxycarbonilfenil-4-il)metil]-6-[(2-metoxycarbonilfenil)metoxi]-pirimidin-6-onă; ¹H-NMR (CDCl₃): 0,91 (3H, t); 1,20-1,70 (4H, m); 2,77 (2H, t); 3,58 (3H, s); 3,86 (3H, s); 4,09 (2H, s); 5,86 (2H, s); 7,06-7,56 (10H, m); 7,78 (1H, dd); 7,98 (1H, dd); 8,63 (1H, s);

- 4-butil-5-[(2'-metoxycarbonilfenil-4-il)metil]-6-/[(3-metoxycarboniltien-2-il)metoxi]-2-pirimidină; ¹H-NMR (CDCl₃): 0,89 (3H, t); 1,20-1,65 (4H, m); 2,59 (3H, s); 2,71 (2H, t); 3,59 (3H, s); 3,87 (3H, s); 4,06 (2H, s); 5,96 (2H, s); 7,12-7,52 (9H, m); 7,78 (1H, dd);

- 4-butil-6-/[(4-metoxycarbonilfenil)metoxi]-2-metil-5-[(2'-/N-trifenilmetil-(1H-tetrazol-5-il)/bifenil-4-il/metil)]pirimidină; ¹H-NMR (CDCl₃): 0,86 (3H, t); 1,20-1,70 (4H, m); 2,56 (3H, s); 2,62 (2H, t); 3,88 (3H, s); 3,90 (2H, s); 5,42 (2H, s); 6,82-7,03 (8H, m); 7,15-7,52 (17H, m); 7,75-8,00 (2H, m);

- 4-butil-6-[(2-metoxycarbonilfenil)metoxi]-5-[(2'-/N-trifenilmetil-(1H-tetrazol-5-il)/bifenil/metil)]pirimidină; ¹H-NMR (CDCl₃): 0,86 (3H, t); 1,15-1,60 (4H, m); 2,56 (3H, s); 2,62 (2H, t); 3,84 (3H, s); 3,91 (2H, s); 5,80 (2H, s); 6,82-7,03 (8H, m); 7,15-7,52 (17H, m); 7,85-8,00 (2H, m);

- 4-butil-6-/[(3-metoxycarboniltien)-metoxi]-2-metil-5-[(2'-/N-trifenilmetil-(1H-tetrazol-5-il)/bifenil-4-il/metil)]pirimidină; ¹H-NMR (CDCl₃): 0,86 (3H, t); 1,20-1,60 (4H, m); 2,59 (3H, s); 2,61 (2H, t); 3,85 (3H, s); 3,93 (2H, s); 5,93 (2H, s); 6,82-7,48 (24H, m); 7,87 (1H, dd);

-4-butil-6-/[(3-metoxycarbonilfuran-2-il)metoxi]-2-metil-5-[(2'-/N-trifenilmetil-(1H-tetrazol-5-il)/bifenil-4-il/metil)]pirimidină; ¹H-NMR (CDCl₃): 0,86 (3H, t); 1,20-1,60 (4H, m); 2,55 (2H, s); 2,59 (3H, s); 3,80 (3H, s); 3,85 (2H, s); 5,69 (2H, s); 6,70 (1H, d); 6,80-7,50 (23H, m); 7,87 (1H, dd).

Compușii descriși prezintă o activitate antagonistă la A II receptori.

In vitro, inhibarea contradicției A II-induse în aorta iepurelui de casă și deplasarea ¹²⁵I-Sar¹-Ile⁸-AT II în contextul adrenal de șobolan și în testul *in vivo*, inhibarea răspunsului la presiunea indusă A II la șobolanul normotensiv sub blocaj ganglionar.

Compușii conform invenției se dovedesc a fi activi în testele de mai sus; de exemplu în testele *in vitro* pe aorta de iepure, câțiva compuși indică pA₂ mai mare decât 6,5.

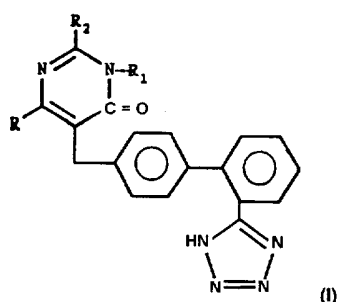
Compușii I sau sărurile farmaceutice acceptabile pot fi utilizate în compoziții farmaceutice sigure sau în amestec cu adjuvanți acceptabili, pentru administrare orală sau parenterală. Compozițiile farmaceutice pot fi sub formă solidă, ca tablete, capsule sau supozitoare, sau sub formă lichidă, ca soluții, suspensii sau emulsii.

Când sunt administrate parenteral, compozițiile farmaceutice pot fi sub formă de soluții sterile.

Compușii cu formula (I) pot fi administrați în doze unitare, cuprinzând un domeniu de la 1 la 100 mg la pacienții suferind de patologii cardiovasculare, cum ar fi hipertensiunea, tulburări cardiace acute sau cronice, hipertensiune intraoculară. Folosirea în alte patologii, cum ar fi hiperaldosteronismul secundar, hipertensiunea pulmonară, bolile renale, glomerulonefritele, nefropatia diabetică, sau în bolile vasculare, hemicrania, sindromul lui Raynaud, poate fi de asemenea posibilă.

Revendicări

1. Derivați de pirimidin-6-onă cu formula generală (I) :



caracterizați prin aceea că: R este butil, R₁ este hidrogen sau arilmetil, în care arilul este fenil, 2-tienil sau 2-furanil, substituit cu grupe carboxi sau metoxi-carbonil, și R₂ este metil sau amino.

2. Derivat de pirimidin-6-onă conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este 4-butil-1-[(2-carboxifenil)-metil]-2-metil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4]metil]pirimidin-6-onă și sărurile acestuia acceptabile din punct de vedere farmaceutic.

3. Derivat de pirimidin-6-onă conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este 2-amino-6-butil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]-metil]-pirimidin-4-onă și sărurile acestuia acceptabile din punct de vedere farmaceutic.

4. Derivați de pirimidin-6-onă, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** sunt aleși dintre:

- 4-butil-1-[(3-carboxitien-2-il)metil]-2-metil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]-metil]-pirimidin-6-onă ;

- 4-butil-1-[(3-metoxycarboniltien-2-il)metil]-2-metil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]-metil]-pirimidin-6-onă;

- 4-butil-1-[(3-carboxifuran-2-il)metil]-2-metil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]-metil]-pirimidin-6-onă;

- 4-butil-1-[(3-metoxycarbonilfuran-2-il)metil]-2-metil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]-metil]-pirimidin-6-onă.

Președintele Comisiei de Inventii : **chim Hăulică Mariela**

Examinator : **ing. Marin Elena**

