

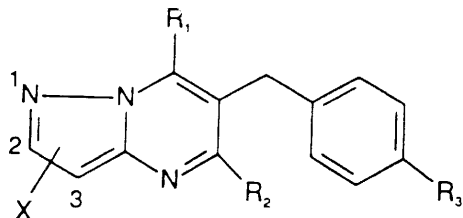
Descriere:

Invenția se referă la așa produse noi, ca derivații noi ai pirazolopirimidinelor cu formula generală (I) prezentați mai jos, precum și formele lor tautomere și eventual sărurile lor de adiție, în special, sărurile lor de adiție farmaceutic acceptabile.

Compușii invenției prezintă un profil farmacologic foarte interesant, în măsura în care ei posedă proprietăți de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II și proprietăți antiproliferative. Ei indicați pentru tratamentul și prevenirea afecțiunilor cardiovasculare, în special pentru tratamentul hipertensiunii, pentru tratamentul insuficienței cardiace și pentru tratamentul și prevenirea afecțiunilor peretelui arterial, îndeosebi a aterosclerozei.

Invenția prezintă se referă, și la un procedeu de preparare a acestor produși și utilizarea lor în terapie.

Acești derivați ai pirazolopirimidinelor și formele lor tautomere se caracterizează prin aceea că ei corespund formulei generale (I)



Formula (I)

în care:

unul din radicalii R_1 și R_2 reprezintă

- un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon;

- un radical eter cu formula $-(CH_2)_p OR$ în care p este un număr întreg de la 1 până la 6 și R reprezintă un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon sau un radical benzil;

altul din radicali R_1 și R_2 reprezintă

- atomul de hidrogen;

- un atom de halogen;

- un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon;

- un radical selectat din grupa care conține radicalii OR_4 , SR_4 , NR_5R_6 , $NH(CH_2)_n-NR_5R_6$;

în care:

R_4 reprezintă:

- atomul de hidrogen;

- un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon sau un radical cicloalchil C_3-C_7 ;

- un radical $(CH_2)_m-COO R'$, m este un număr întreg de la 1 până la 4, R' reprezintă atomul de hidrogen sau un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon;

- un radical $(CH_2)_m-O-R'$, m și R' au valorile menționate mai sus;

- R_5 și R_6 , identici sau diferiți, reprezintă:

- atomul de hidrogen;

- un radical alchil inferior ce conține 1-6 atomi de carbon sau un radical cicloalchil C_3-C_7 ,

sau

R_5 și R_6 împreună cu atomul de azot, cu care ei sunt cuplați, formează un heterociclu selectat dintre morfolină, pirolidină sau piperidină;

- n este un număr întreg de la 1 până la 4,

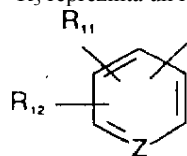
- X în poziția 2 sau 3 a ciclului pirazolo [1,5-a] pirimidinei, reprezintă:

- atomul de hidrogen;

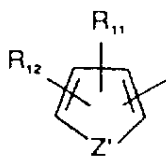
- un radical alchil inferior ce conține 1-6 atomi de carbon;

- un radical selectat din grupa care conține radicali hidroxi-, $COO R'$, R' are valorile sus menționate;

- R_3 reprezintă un radical cu formula



sau



în care:

- Z reprezintă CH , N sau Z' reprezintă S , O ;

- R_{11} reprezintă atomul de hidrogen sau un atom de halogen;

- R_{12} reprezintă un radical tetrazol CN , $COOH$, $CONH_2$.

Derivații conform invenției prezente sunt derivații cu formula (I) menționată mai sus în care:

- unul din radicalii R_1 și R_2 reprezintă:

- un radical alchil inferior ce conține 1-6 atomi de carbon;

- altul din radicalii R_1 și R_2 reprezintă:

- atomul de hidrogen,

- un atom de halogen,

- un radical alchil inferior ce conține 1-6 atomi de carbon,

- un radical selectat din grupa ce constă din radicalii OH , NR_5R_6 , $NH(CH_2)_n-NR_5R_6$

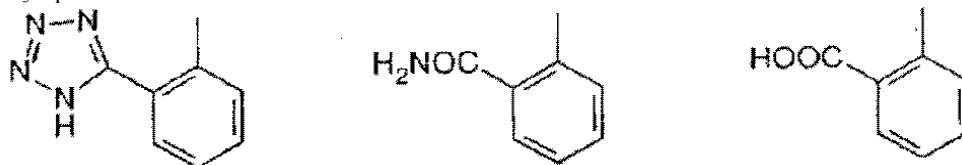
în care:

R_5 și R_6 identici sau diferiți reprezintă :

- atomul de hidrogen,

- un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon,

- R_5 și R_6 , împreună cu atomul de azot, cu care sunt cuplați, formează un heterociclu selectat dintre morfolină sau piperidină,
 - n este un număr întreg de la 2 până la 4,
 - X în poziția 2 sau 3 al ciclului pirazolo [1,5-a] pirimidinei, reprezintă
 - atomul de hidrogen,
 - un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon,
 - R_3 reprezintă unul din radicalii următori:



Derivații sus-citați cu formula (I) trebuie să fie considerați egali cu formele lor tautomere și pot să se prezinte sub formă de săruri de adiție. În special, săruri de adiție farmaceutic acceptabile.

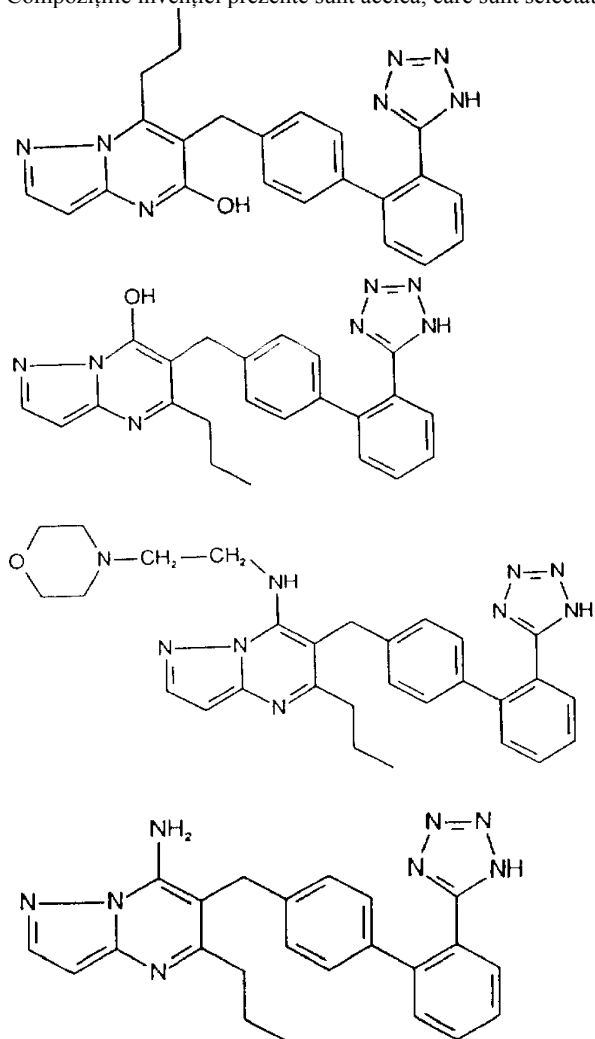
În descrierea invenției și în revendicări, prin radicalul alchil inferior se subînțelege un lanț hidrocarbonic, care are de la 1 până la 6 atomi de carbon, liniar sau ramificat. Un radical alchil inferior este, de exemplu, un radical metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil, terciobutil, pentil, izopentil, hexil, izohesil.

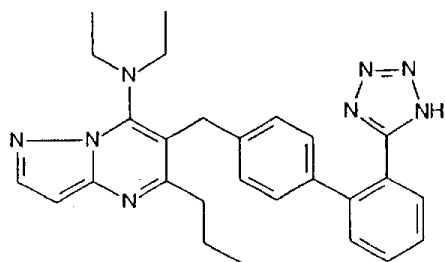
Prin radicalul cicloalchil C_3-C_7 , se subînțelege un radical hidrocarbonic ciclic saturat și este de preferință un radical ciclopropil, ciclobutil, ciclohexil sau cicloheptil.

Ca halogen poate fi atomul de clor, de brom, de iod sau de fluor.

Conform unei variante de realizare, R_1 este grupa n-propil; conform altei variante de realizare, R_1 este gruparea hidroxi; conform altei variante de realizare, R_1 este gruparea morfolino-etil-amino; conform altei variante de realizare, R_1 este o grupare amino; conform altei variante de realizare, R_1 este o grupare dietil-amino; conform unei variante de realizare, R_2 este o grupare hidroxi; conform altei variante de realizare, R_2 este o grupare n-propil; conform unei variante de realizare, X este atomul de hidrogen; conform unei variante de realizare, R_3 este o grupare 2-(1-H-tetrazol-5-il)fenil.

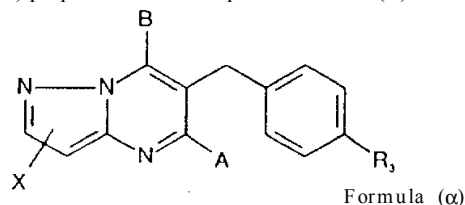
Compozițiile invenției prezente sunt acelea, care sunt selectate dintre produșii cu formula:





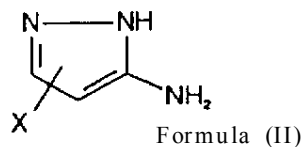
În una din formele generale, procedeul de obținere a compușilor cu formula (I) se caracterizează prin aceea că include:

a) prepararea unui compus cu formula (α)

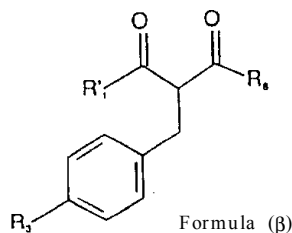


în care:

- X și R_3 au valorile definite mai sus,
 - A și B reprezintă unul o grupa hidroxi sau un radical alchil interior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon, altul un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon sau un radical eter cu formula $-(CH_2)_p-OR$, în care p este un număr întreg de la 1 până la 6 și R reprezintă un radical alchil inferior cu 1-6 atomi de carbon sau un radical benzil, prin condensarea unui 3-amino-pirazol cu formula (II)



în care X are valorile definite mai sus, într-un derivat cu formula (β)



în care R'_1 este un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon sau un radical eter cu formula $-(CH_2)_p-OR$, în care p este un număr întreg de la 1 până la 6 și R reprezintă un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon sau un radical benzil; R_3 reprezintă un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon sau o grupare O-alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon, de preferință, metil sau etil și R_3 are valorile definite mai sus,

a) într-un solvent aprotic așa ca diclor- sau triclorbenzenul sau într-un solvent acid așa ca acidul acetic, sau într-un alcool în prezența alcoolatului de sodiu sau de potasiu respectiv, sau de asemenea în piridină sau 2-metil-5-etil-piridină în prezența sau fără 4-dimetilamino-piridină, la o temperatură între 50°C și 200°C;

b) eventual, protecția funcției purtate de R_3 , conform unui din procedeele cunoscute în sine;

c) încălzirea derivaților astfel obținuți din derivatul cu formula (β) în caz că acesta este un ceto-ester într-un reactiv potrivit, așa ca, de exemplu, $POCl_3$, pentru transformarea grupei hidroxi, reprezintă prin A sau B, într-un atom de clor;

d) încălzirea acestui derivat clorat în prezența unui nucleofil azotat, oxigen sau sulf într-un alcool în reflux sau în autoclavă la temperatura de 100°C, în prezența unei baze, așa ca, de exemplu, Na_2CO_3 , sau fără aceasta, pentru a obține un derivat cu formula (α) în care A și B au aceleași semnificații ca și R_1 și R_2 respectiv;

e) eventual, de protecția funcției purtate de R_3 ;

e₁) transformarea acestei funcții într-o funcție de acid, de exemplu prin hidroliză în cazul când această funcție este o funcție de nitril; sau

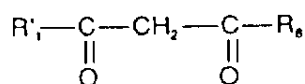
e₂) transformarea acestei funcții într-o funcție, ce o prezintă tetrazolul, de exemplu în cazul când această funcție este o funcție de nitril prin acțiunea azotului unui trialchilen în încălzirea cu toluenă sau cu xilenă, urmată de o tratare cu acid clorhidric gazos în tetrahydrofuran; sau

e₃) transformarea acestei funcții într-o funcție de amidă, de exemplu, în cazul când această funcție este o funcție de nitril prin acțiunea acidului sulfuric sau prin acțiunea apei oxigenate, sau de asemenea prin acțiunea acidului polifosforic; și

f) eventual, transformarea derivatului obținut astfel într-o sare de adiție de preferință farmaceutic acceptabilă.

Conform invenției prezente, compușii cu formula (I) pot fi sintetizați conform succesiunii reacțiilor următoare:

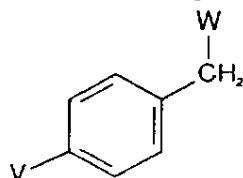
Se prepară compușii cu formula (III)



Formula (III)

în care R'_1 este un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon sau un radical eter cu formula $-(\text{CH}_2)_p\text{-OR}$, în care p este un număr întreg de la 1 până la 6 și R reprezintă un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon sau un radical benzil, R_8 reprezintă un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon sau o grupare O-alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon, de preferință metil sau etil, prin procedeele cunoscute în sine; așa ca, de exemplu, reacția Claisen sau procedeul acid Meldrum.

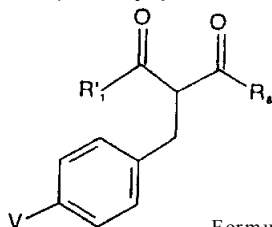
Prin benzilarea compușilor cu formula (III) în compuși cu formula (IV)



Formula (IV)

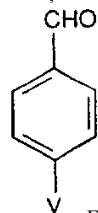
în prezența unei baze așa ca carbonatul de sodiu sau de potasiu în acetonă, alcoolatul de sodiu sau de potasiu într-un alcool, hidrura de sodiu sau de litiu într-un așa solvent, ca tetrahidrofuranul, dioxan- sau dimetilformamida, de exemplu, la o temperatură cuprinsă între 50° și 100°C sau de asemenea, în prezența unui echivalent de clorură sau bromură de litiu a doi echivalenți de diizopropil±etil±amină în reflux de tetrahidrofuran.

Se obțin compuși cu formula:



Formula (V)

Acești compuși cu formula (V) pot fi obținuți de asemenea prin condensarea cu o aldehydă cu formula (VI)



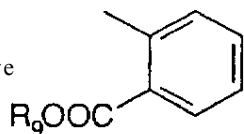
Formula (VI)

din compușii cu formula (III), urmată de o hidrogenare în prezența unui catalizator, așa ca catalizatorul Nickel de Raney, paladin pe carbon sau oxidul de platină într-un așa solvent ca alcoolul sau tetrahidrofuranul sub presiune sau la o presiune obișnuită, care face posibilă efectuarea substituirii prezente.

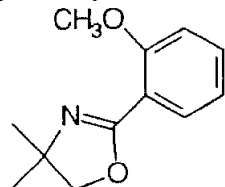
În formula (IV), W reprezintă un atom de halogen, de preferință clor sau brom.

În aceeași formulă:

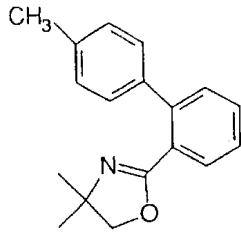
- V poate fi o grupare



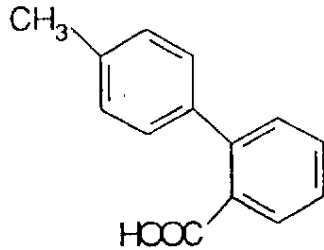
R_9 este un radical alchil inferior sau benzil; compușii cu formula (IV), în acest caz, sunt preparați prin reacția unui compus de magneziu cu p-brom-toluenă cu un compus cu formula:



pentru obținerea unui compus cu formula:

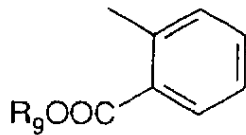


care apoi se hidrolizează pentru a obține compusul cu formula:

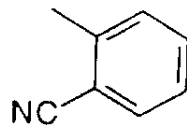


Acidul este ulterior esterificat cu un alcool cu formula R_9OH , R_9 are valorile definite mai sus.

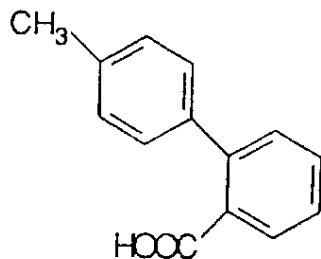
Acești derivați, în acest caz, sunt bromați sau clorați, de exemplu, cu N-bromo-succinimidă, N-clor-succinimidă, sau cu brom într-un solvent, așa ca tetraclorura de carbon sau dibrometanul sau diclorețanul pentru a obține compușii cu formula (IV), în care V reprezintă gruparea



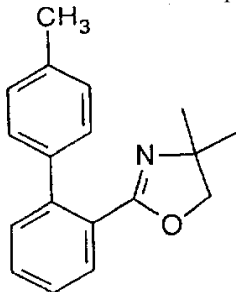
- V poate fi gruparea



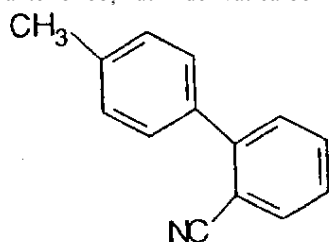
În acest caz compusul:



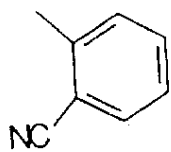
Înainte de preparare trebuie transformat într-o amidă primară prin acțiunea unei cloruri acide, obținute din clorura de tionil sau oxiclorigura de fosfor cu amoniac și această amidă acțiunea oxiclorigurii de fosfor în dimetilformamidă sau a clorurii de tionil. Identic se poate transforma direct compusul



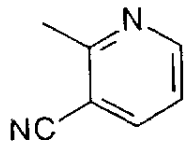
anterior obținut în derivat carbonitril prin tratarea în piridină în prezența $POCl_3$. Derivatul nitril obținut cu formula:



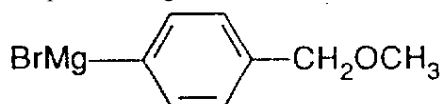
este ulterior bromat sau clorat în condiții identice ca și esterul precedent pentru obținerea compușilor cu formula (IV), în care V este o grupare



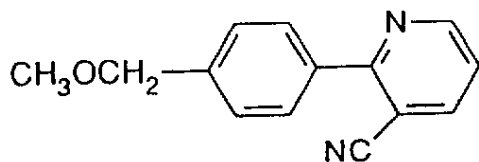
- V poate fi o grupare



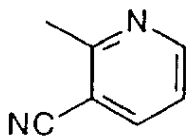
în acest caz, compușii respectivi cu formula (IV) sunt sintetizați în modul următor:
compusul de magneziu:



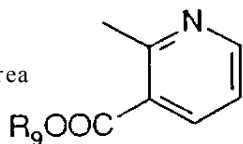
preparatul, conform reacției clasice Grignard, se transformă în derivat zincat prin acțiunea cu clorura de zinc. Acest derivat zincat se condensează cu 2-cloronicotinonitril în prezența $Ni(P_3)Cl_2$ pentru a obține derivatul cu formula:



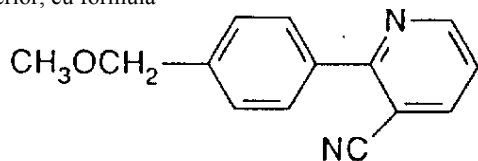
Acest compus, fiind tratat cu tribromura de bor în cloroform duce la formarea compușilor cu formula (IV), în care W este un atom de brom



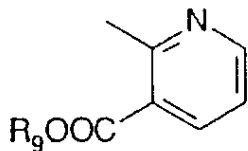
- V poate fi gruparea



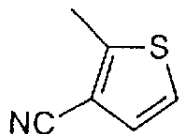
R_9 este definit așa ca mai sus, în acest caz compușii respectivi cu formula (IV) se pot prepara începând de la nitrilul, preparat anterior, cu formula



prin hidroliza clasică a formei nitrile, esterificată apoi cu un acid, obținând sau trecând direct de la forma nitrilă la forma de ester, conform procedeele cunoscute oamenilor de specialitate, apoi tratând cu tribromura de bor în cloroform, se obțin compușii cu formula (IV), în care W este atomul de brom și V este gruparea

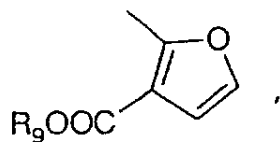


- V poate fi o grupare

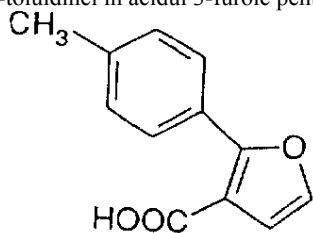


în acest caz compușii respectivi cu formula (IV) sunt sintetizați în modul următor.
Pornind de la clor-4-metil-4'-butirofenona cu formula:

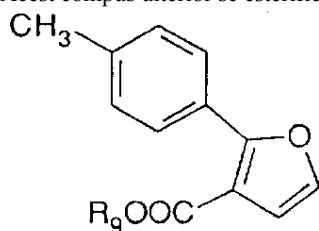
- V poate fi o grupare



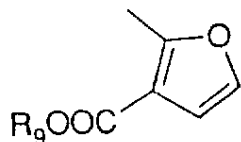
R_9 are valorile definite mai sus, în acest caz compușii respectivi cu formula (IV) pot fi preparați, pornind de la derivatul diazotat al p-toluidinei în acidul 3-furoic pentru producerea compușilor cu formula:



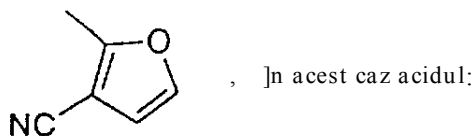
Acest compus ulterior se esterifică, conform procedeeelor clasice pentru producerea compusului:



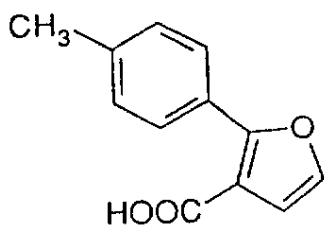
în care R_9 are valorile definite mai sus, acest derivat este apoi bromat sau clorat prin acțiunea cu N-bromo-succinimidă sau cu N-cloro-succinimidă în tetraclorura de carbon sau 1,2-diclorețan, de exemplu, pentru obținerea derivatului cu formula (IV), în care W este atomul de brom sau atomul de clor și V reprezintă gruparea



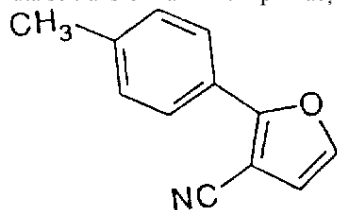
- V poate fi o grupare



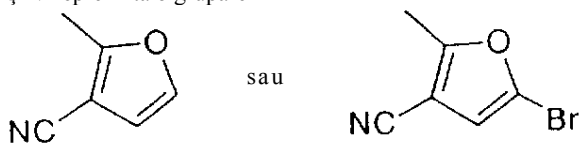
, în acest caz acidul:



anterior preparat se transformă în clorura de acid prin acțiunea clorurii de tionil, apoi în amidă prin acțiunea amoniacului. Amida obținută se transformă în nitril prin acțiunea oxiclорurii de fosfor în dimetilformamidă prin formarea compușilor cu formula

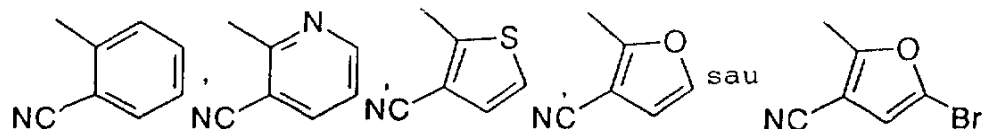


Acest derivat apoi se bromează sau se clorează prin acțiunea cu N-bromo-succinimidă sau N-cloro-succinimidă în tetraclorură de carbon sau 1,2-diclorețan, de exemplu, pentru obținerea compușilor cu formula (IV), în care W este atomul de brom sau atomul de clor și V reprezintă o grupare

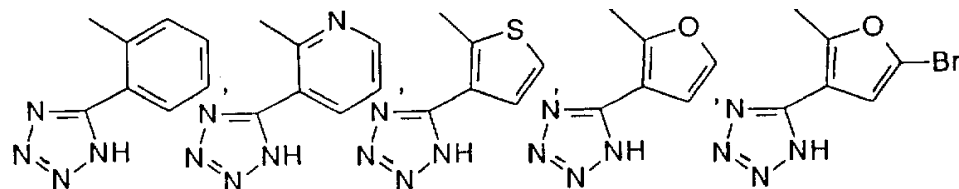


În formula (V), R^1 și R_8 au valori definite anterior și V are aceeași semnificație ca și în formula (IV).

Totuși, compușii cu formula (V), în care V este o grupare

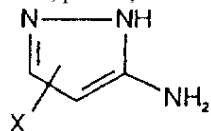


vor putea să reacționeze cu echivalent de azotura de sodiu într-un solvent așa ca dimetilformamidă în prezența unei sări de amoniu, așa ca clorura de amoniu sau prin încălzire în toluenă sau xilenă cu azotura de trialchil-etenă pentru obținerea compușilor cu formula (V) în care V reprezintă o grupare



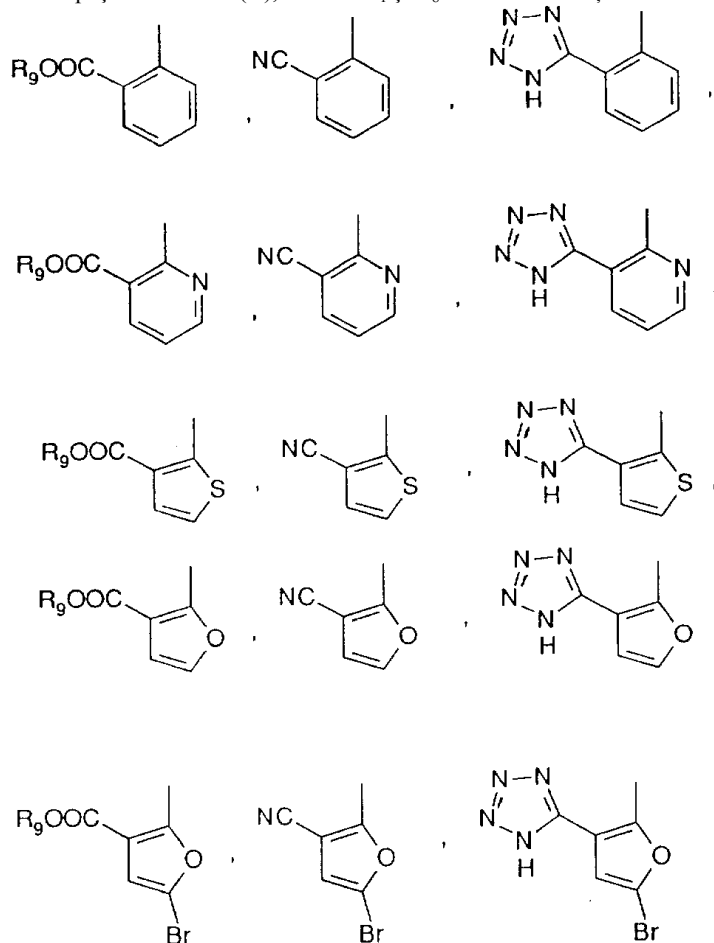
În formula (VI), V are aceeași definiție ca și în formula ((IV)), însă acest procedeu de condensare nu va fi utilizat, deoarece V are o funcție care respectă hidrogenarea.

Astfel, prin acțiunea 3-amino-pirazolului cu formula (II),



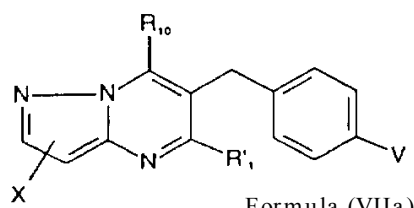
în care X are valorile definite mai sus, (acești produși sunt comercializați sau pot fi preparați, conform procedeelelor cunoscute, prin acțiunea hidratului hidrazinei cu un ceto-acetonitril cu formula X-Co-CH₂-CN, în care X are valorile menționate mai sus, sau conform altor procedee decrișe.

Cu compușii cu formula (V), în care R₁ și R₈ au valorile menționate mai sus și în care V reprezintă una din grupările următoare:

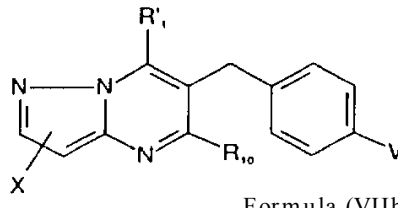


cu R₉ ce are valorile menționate anterior, se obține prin condensarea într-un solvent aprotic, așa ca dicloro- sau trichlorobenzenul sau într-un solvent acid, așa ca acidul acetic, sau de asemenea într-un alcool în prezența alcoolatului de sodiu sau de potasiu respectiv, sau de asemenea în piridină sau 2-metil-5-etil-piridină în prezența 4-dimetilamino-piridinei sau fără aceasta la o temperatură cuprinsă între 50° și 200°C, compușii cu formula (VIIa) și/sau (VIIb) astfel ca formele lor tautomere în care R₁, X și V

au valorile definite mai sus și R_{10} reprezintă gruparea hidroxi în cazul când compușii cu formula (V) sunt β -ceto-esteri și un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon în cazul în care acești compuși identici cu formula (V) sunt β -di-cetone:



Formula (VIIa)



Formula (VIIb)

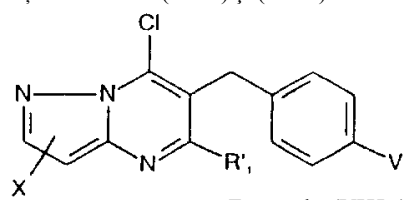
În cazul în care V posedă o funcție tetrazolă, temperaturile de reacție nu trebuie să depășească 140°C pentru a nu descompune tetrazolul.

Reacțiile aminopirazolelor sau aminelor heteroaromatice similare cu -dicetonici sunt bine descrise în literatură.

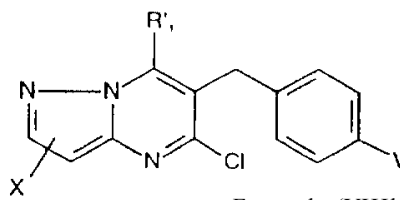
Asfel, pot fi identificați compușii (VIIa) și (VIIb) prin tratare separată.

Totuși cerințele evidentiază că 2-metil-5etil-piridină în prezența 4-dimetilamino-piridinei sau fără ea este un solvent opțional pentru orientarea reacției spre formarea derivaților cu formula (VIIb), în consecință acest solvent permite de a obține temperatura ($170-180^{\circ}\text{C}$) și PH necesare pentru această orientare.

Prin încălzire în POCl_3 , de exemplu, a derivaților cu formula (VIIa) și (VIIb) în care R_{10} reprezintă o grupare hidroxi, se obțin derivații cu formula (VIIIa) și (VIIIb)



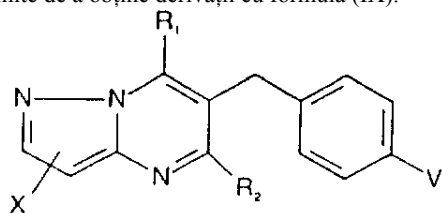
Formula (VIIIa)



Formula (VIIIb)

în care R_1 , X și V au valorile definite mai sus.

Hidrogenarea derivaților cu formula (VIIIa) și (VIIIb) în prezența unui catalizator așa ca paladiul pe carbon permite substituția clorului printr-un atom de hidrogen și încălzirea derivaților cu formula (VIIIa) și (VIIIb) în prezența unui nucleofil azotat, oxigenului sau sulfului într-un alcool în reflux în prezența unei baze, așa ca Na_2CO_3 sau fără aceasta, sau în autoclavă la o temperatură de 100°C permite de a obține derivații cu formula (IX).



Formula (IX)

în care R_1 , R_2 , X și V au valorile definite mai sus.

Compușii cu formula (IX) în care:

- V posedă unele funcții de ester: COOR_9 , pot fi hidrolizați în mediu acid sau bazic sau hidrogenizați în cazul în care R_9 este un benzil pentru a obține compușii cu formula (I) în care R_3 posedă o funcție de acid,

- V posedă o funcție de nitril, pot reacționa cu un echivalent de azotura de sodiu într-un solvent, așa ca dimetil-formamidă în prezența sării de amoniu, așa ca clorura de amoniu sau prin încălzire în toluenă sau în xilenă cu azotura de o trialchil-etenă, de exemplu, trimetil-etenă sau tributil-etenă, urmată de o tratare cu acid, de exemplu, acid clorhidric gazos în tetrahidrofuran, pentru obținerea compușilor cu formula generală (I) în care R_3 are un radical tetrazol-5-il.

- Acești compuși în care V posedă o funcție de nitril pot fi transformați prin acțiunea acidului sulfuric sau prin acțiunea apei oxigenate, sau de asemenea prin acțiunea acidului polifosforic în derivații cu formula generală (I) în care R_3 posedă o funcție de amidă.

- Derivații în care V posedă o funcție de nitril sau de amidă pot fi, în egală măsură, transformați prin hidroliza bazică sau acidă în derivații cu formula generală (I) în care R_3 posedă o funcție de acid.

Se pot obține săruri de adiție a unor compuși cu formula (I), în particular, săruri de adiție farmaceutic acceptabile. Se pot cita, în particular, în cazul compozițiilor cu formula (I) ce prezintă o funcție de acid sau de tetrazol: sărurile de sodiu, potasiu, calciu, amină, așa ca dicitohexilamină sau amino-acidă, așa ca lizina; și în caz că ele prezintă o funcție de amină: o sare a unui acid mineral sau organic, așa ca de exemplu clorhidratul, metanul sulfonat, acetatul, maleatul, succinatul, fumaratul, sulfatul, lactatul, citratul.

Compușii noi, conform invenției prezente, posedă proprietăți farmacologice remarcabile ca antagoniști ai receptorilor angiotensinei II și antiopferative și se pot utiliza în terapie pentru tratarea și prevenirea afecțiunilor cardiovasculare, în particular pentru tratarea hipertensiunii, insuficienței cardiace și afecțiunilor peretelui arterial, îndeosebi a aterosclerozei.

Astfel, invenția se referă la compozițiile farmaceutice ce conțin ca principiu activ, medicamentele constituite dintr-o cantitate farmaceutic eficientă de cel puțin un compus cu formula (I), ca cel definit anterior, cât și eventual la una din sărurile lui de adiție farmaceutic acceptabilă.

Acste compoziții pot fi administrate pe cale bucala, rectala, parenteral, transdermal sau pe cale oculara.

Compozițiile pot fi solide sau lichide și se prezintă sub forma farmaceutică frecvent utilizată în medicina umană, așa ca, de exemplu, comprimate simple sau drageuri, geluri, granule, supozitoare, preparate injectabile, sisteme transdermale și coliere. Ele sunt preparate, conform procedeeleor uzuale. Principiul activ este constituit din o cantitate farmaceutic eficientă de cel puțin un compus cu

formula (I), ca cel definit mai sus sau de o sare de adiție a acestuia farmaceutic acceptabilă, care poate fi anexată la excipienții de obicei utilizați în compozițiile farmaceutice, așa ca talcul, guma arabică, lactoza, amidonul, stearatul de magneziu, polividona, derivații celulozei, untul de cacao, gliceridele semi-sintetice, vehicule apoase sau neapoase, corpuri grase de origine animală sau vegetală, glicoli, diverși agenți umectanți, dispersanți sau emulgatori, geluri de silicon, unele polimere sau copolimere, conservanți, aromatizați și coloranți.

În invenția prezentă se descrie de asemenea o compoziție farmaceutică cu activitate antagonistă față de receptorii angiotensinei II și/sau antriproliferativă, ce permite în special tratarea eficientă sau prevenirea afecțiunilor cardiovasculare, în particular, a hipertensiunii, insuficienței cardiace și a afecțiunilor peretelui arterial, în special, a aterosclerozei, caracterizată prin aceea ca conține o cantitate farmaceutic eficientă de cel puțin un compus cu formula (I) citată mai sus sau o sare de adiție a lui farmaceutic acceptabilă, care poate fi anexată la un excipient, un vehicul sal la suport farmaceutic acceptabil.

Posologia în special în funcție de calea de administrare, afecțiunea tratată și de subiectul în cauză.

De exemplu, pentru adulți cu greutatea corporală de 60-70 kg ea variază între 1 și 400 mg de principiu activ în una sau mai multe doze zilnice pentru administrare pe cale bucală, sau de la 0,01 până la 50 mg în una sau mai multe doze zilnice pentru administrare parenterală.

În invenția prezentă se descrie un procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice, caracterizate prin aceea că se anexează în ea o cantitate farmaceutic eficientă de cel puțin un compus cu formula (I) citat mai sus, sau o sare de adiție a lui farmaceutic acceptabilă, într-un excipient, vehicul sau suport farmaceutic acceptabil. Aceste compoziții farmaceutice pot fi formulate sub formă de geluri, comprimate în doza de la 1 până la 400 mg sau sub forma de preparate injectabile în doza de la 0,01 până la 50 mg.

În invenția prezentă se descrie un procedeu de tratare terapeutică a mamiferelor, caracterizat prin aceea că se administrează mamiferelor o cantitate terapeutic eficientă de cel puțin un compus cu formula (1), care este definită mai sus, sau de o sare de adiție a lui farmaceutic acceptabilă.

În terapia animalelor, doza zilnică utilizată ar trebui, de obicei, să se afle între 1 și 100 mg la kg.

Alte caracteristici și avantaje ale invenției prezente vor fi mai bine înțelese din exemplele de preparare, care nu limitează, ci sunt prezentate în calitate de ilustrare.

Exemplul 1: 3-oxo etil-hexanoatul

Formula (III): $R'_1=n$ -Propil, $R_8=0$ -etil 176 g de 2,2-dimetil-4,6-dioxi-1,3-dioxan (acidul Meldrum) se dizolvă în 500 ml diclorometan și 188 ml piridină; amestecul se răcește până la 5°C într-o baie de apă și gheață și picătură cu picătură se adaugă 13 ml clorură de acid butanoic. La sfârșitul adifierii amestecul se agită timp de 3 ore la temperatura camerei. Soluția se spală cu o soluție diluată de acid clorhidric, se usucă pe sulfat de magneziu și se evaporă sub vid pentru a produce un ulei. Acest ulei se dizolvă în 700 ml etanol și se amestecă la încălzire în reflux timp de șase ore.

Etanolul se evaporă sub vid și reziduul obținut se distilează, rezultă 145,4 g 3-oxo etil-hexanoat sub formă de ulei.

Temperatura de fierbere (20 mm de mercur): 98°-100°C.

Conform procedurii prezentat, în exemplul 1 se prepară compoziția exemplului 2.

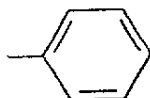
Exemplul 2: 3-oxo etil-heptanoatul

Formula (III): $R'_1=n$ -Butil, $R_8=0$ -etil

Temperatura de fierbere (20 mm de mercur): 115°-120°C.

Exemplul 3: 4-benziloxi-3-oxo-etil-butanoatul

Formula (III): $R'_1=CH_2-O-CH_2$



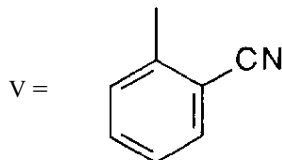
$R_8=0$ -etil

Se adaugă în porții 80 g NaH de o concentrație de 60% în 800 ml THF anhidru. Temperatura mediului se aduce la 10°C și se menține la această valoare. Picătură cu picătură se introduce apoi 500 ml alcool benzilic. Apoi se readaugă 65,8 g soluție de 4-cloro-etil-acetat în 200 ml alcool benzilic. Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 20 de ore. Se neutralizează prin adăugarea lentă a acidului acetic (120 ml), și totul se răcește într-o baie cu gheață. Ansamblul este apoi vărsat într-un amestec de apă și gheață și se extrage cu eter. Faza organică se spală cu o soluție de bicarbonat de sodiu, se usucă pe $MgSO_4$, apoi se concentrează pentru a obține un ulei portocaliu. Produsul se purifică prin două distilări succesive pentru a produce un ulei galben.

Temperatura de fierbere (sub 0,05 mm de mercur): 126-132°C.

Exemplul 4: 4'-brom-metil-2 ciano bifenilul

Formula (IV): $W=Br$,



a) Prepararea 2-cian-4'-metil-bifenilului:

563,8 g acid (4'-metil-bifenil-2-il) carboxilic se readaugă în porții mici în 800 ml de clorură de tionil. Amestecul se poartă în reflux timp de două ore. Clorura de tionil se concentrează sub vid și reziduul se toarnă pe o soluție de 28% de hidroxid de amoniu, răcită în prealabil într-o baie de apă și gheață. Amestecul se agită timp de 30 de minute și cristalele obținute se usucă și se spală cu apă, apoi cu eter, apoi se usucă pentru a produce 554,8 g de 4'-metil-bifenil-2-il-carboxamidă sub formă de cristale cu punctul de topire: 128°C-132°C. Aceste cristale se reintroduc în 1300 ml de clorură de tionil și amestecul se încălzește 3 ore în reflux, apoi se concentrează sub vid pentru a produce un ulei portocaliu. Se reintroduce în doi litri de cloroform, se spală cu apă, apoi se usucă faza

organică și se concentrează pentru a obține 509,8 g de ulei care se cristalizează în pentan pentru a produce 467,3 g de 2-ciano-4'-metil-bifenil.

Temperatura de topire 46°-48°C.

b) 4'-bromometil-2-ciano-bifenilul

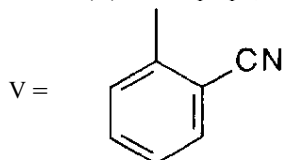
467,3 g de 2-ciano-4'-metil-bifenil preparate anterior se dizolvă în 4,7 l de 1,2-diclorețan în prezența a 467,3 g de N-bromo-succinimidă și 9,3 g peroxid de benzoil. Amestecul se încălzește foarte intensiv pentru a controla bine efectul exotermic. Apoi se poartă 4 ore în reflux. Se răcește până la 50°C, apoi faza organică se spală de 3 ori cu apă caldă, se usucă, se concentrează pentru a obține cristale alb-gălbui.

Recristalizarea în izopropanol se conduce până rezultă 451 g de cristale albe de 4'-bromometil-2-ciano-bifenil.

Temperatura de topire 128°C.

Exemplul 5: 2-[(2-ciano-bifenil-4-il)-metil]-3-oxo-etil-hexanoatul

Formula (V): R₁'=n-propil, R₈=O-etil,



23 g de 3-oxo-etil-hexanoat, preparat în exemplul 1 se dizolvă în 120 ml de tetrahidrofuran. Se adaugă 30,3 g de 4'-bromo-metil-2-ciano-bifenil, preparat în exemplul 4 și 4,7 g clorură de litiu și amestecul se agită la temperatura ambiantă. Apoi, picătură cu picătură se introduc 39 ml de diizopropil-etil-amină, care provoacă un ușor efect exotermic. Amestecul se agită ulterior trei ore la temperatura ambiantă, apoi se reintroduce în apă, apoi se extrage cu cloroform. Faza organică se decantează, apoi se spală cu o soluție diluată de acid clorhidric, se usucă pe sulfat de magneziu și se evaporă sub vid pentru a produce 38 g de ulei portocaliu.

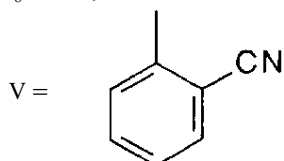
Purificarea prin cromatografie în gel de siliciu (eluant CHCl₃ se conduce până rezultă 32,3 g de 2-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-3-oxo-etil-hexanoat.

Conform procedeeului descris în exemplul 5, însă utilizat și adoptat pentru -ceto-esteri, se obțin compușii exemplului 6-10.

Exemplul 6: 2-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-3-oxo-etil-heptanoatul

Formula (V): R₁'=n-butil,

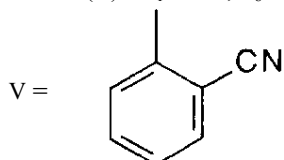
R₈=O-etil,



Uleiul se utilizează neschimbat în continuare.

Exemplul 7: 2-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-3-oxo-etil-butanoatul.

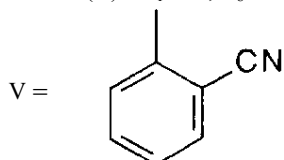
Formula (V): R₁'=metil, R₈=O-etil,



Uleiul galben se purifică prin cromatografie în gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% eterul - 5%).

Exemplul 8: 2-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-3-oxo-etil-pentanoatul

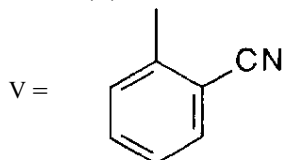
Formula (V): R₁'=etil, R₈=O-etil,



Uleiul se purifică prin cromatografie în gel de siliciu (eluant: CHCl₃-95%/eterul-5%).

Exemplul 9: 2-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-4-metoxi-3-oxo-etil-butanoatul

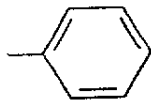
Formula (V): R₁'=metoximetil, R₈=O-etil,



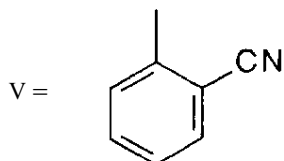
Uleiul galben se purifică prin cromatografie în gel de siliciu (eluant: CHCl₃ - 95%/eterul -5%).

Exemplul 10: 2-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-3-oxo-etil-butanoatul

Formula (V): $R'_1 = \text{CH}_2\text{-O-CH}_2$



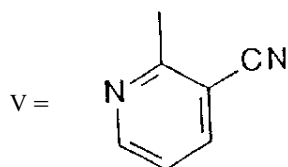
$R_8 = \text{O-etil}$,



Uleiul se purifică prin două cromatografieri succesive (eluanți: cloroformul apoi ciclohexanul - 80%/acetatul de etil -20%).

Exemplul 11: 2-[4-(3-ciano-2-piridil)-benzil]-3-oxo-etil-hexanoatul

Formula (V): $R'_1 = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$;



$R_8 = \text{O-etil}$,

a) Prepararea 4-brom-benzil-metil-eterului:

O soluție de metanolat de sodiu preparată din 11,8 g de sodiu și 350 ml de metanol se introduce picătură cu picătură într-o suspensie din 117,7 g de bromură de 4-brom-benzil în 350 ml de metanol. Se agită timp de 2 ore la temperatura ambiantă și se lasă pentru repaus pe o noapte.

Se evaporă metanolul, se reintroduce în eter, faza organică se spală cu apă, apoi se usucă și se concentrează pentru a obține un ulei galben, care se purifică prin distilare. Astfel, se obțin 102 g de lichid incolor de brom-benzil-metil-eter. Temperatura de fierbere (sub 17 mm de mercur): 112-114°C.

b) Sinteza 3-ciano-2-(4-metoxi-metil-fenil)-piridinei

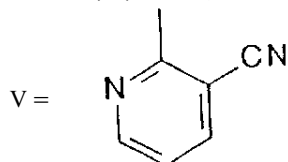
Se adaugă, 2 g de compus de 4-brom-benzil-metil-eter, preparate anterior, la o suspensie din 18 g de magneziu în 50 ml de THF anhidru. Forma ce conține magneziu se amorsează cu câteva cristale de iod și eventual prin încălzire cu ajutorul unei băi de apă caldă. Picătură cu picătură se introduce o soluție din 121,8 g de 4-bromo-benzil-metil eter în 200 ml de THF anhidru, în așa fel ca temperatura să nu depășească 40°C. Se efectuează reacția timp de 1 oră la temperatura ambiantă, apoi se introduc, sub o presiune de azot și sub o presiune înaltă de azot, 800 ml de o soluție de clorură de zinc în eter. Se formează un precipitat alb. Se lasă să reacționeze 1 oră 30 de minute la temperatura ambiantă. Se adaugă 800 mg de catalizator de cuplaj-clorura de bis (trifenil-fosfin) nichel II, $(\text{NrP}(\text{fenil})_3)_2\text{Cl}_2$, apoi se introduc 76,9 g de 2-cloro-nicotino-nitril sub formă de soluție, în 300 ml TFH. Amestecul se agită timp de o noapte la temperatura ambiantă.

Se concentrează sub vid. Se reintroduce într-un amestec din: 1 l diclorometan, 1 l apa și 1 l de sare dublă de sodiu EDTA. Emulsia se usucă sub cilită 545. se decantează, faza organică se spală cu apă, se usucă, se concentrează pentru a obține 133,6 g de ulei portocaliu, care se purifică prin două cromatografieri succesive (eluant: cloroformul - 95%/eterul -5%). Astfel, se separa 69,4 g de 3-ciano-2-(4-metoxi-metil-fenil) piridină sub formă de ulei portocaliu ce se cristalizează.

Temperatura de topire 74°C.

c) Prepararea 3-ciano-2-(4-brom-metil-fenil)-piridinei.

Formula (IV): $W = \text{Br}$;

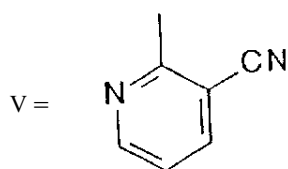


Se dizolvă 69,4 g de 3-ciano-2-(4-metoxi-metil-fenil)-piridină, preparată în apa precedentă, în 700 ml de cloroform stabilizat în amilenă. Se răcește până la -10°C. Picătură cu picătură se introduc 66 ml de BBr_3 , sub formă de soluție, în 200 ml cloroform stabilizat în amilenă așa ca temperatura să nu depășească 5°C. Amestecul se lasă timp de 1 oră 30 de min. într-o baie cu gheață. Se hidrolizează, cu gheață apoi cu apă. Se filtrează. Se reintroduce suspensia într-un amestec de apă și cloroform, se decantează, se reunesc fazele organice, se usucă, apoi, se concentrează pentru a obține 78,2 g de cristale alb-galbui de 30 ciano-2-(4-bromo-metil-fenil)-piridină.

Temperatura de topire: 118°C.

d) Prepararea 2-[4-(3-ciano-2-piridil-benzil]-3-oxo-etil-hexanoatului.

Formula (V): $R'_1 = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$;

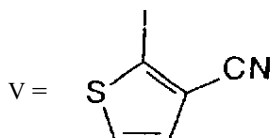


R₈=O-etil

Conform procedeeului de preparare, prezentat în exemplul 5, se obține derivatul așteptat sub formă de ulei portocaliu, care se utilizează neschimbat în etapa următoare.

Exemplul 12: 2-[4-(3-ciano-2-tienil)-benzil]-3-oxo-etil-hexanoatul

Formula (V): R' = CH₂-CH₂-CH₃;



R₈=O-etil

a) Prepararea 4-clor-1-(4-metil-fenil)-butanonei.

Un amestec din 560 ml clorură de acid 4-cloro-butiric și 550 ml de toluenă se adaugă picătură cu picătură într-o suspensie din 740 g AlCl₃ în 21 de diclorometan menținând temperatura între 10°C și 15°C. Se agită 30 de minute la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție se toarnă pe gheață. Se decantează, se separă faza organică, se extrage cu diclorometan faza apoasă, se reunesc fazele organice, se spală cu apă, apoi, se usucă și se concentrează sub vid pentru a obține 994,5 g de 4-clor-1-(4-metil-fenil)-butanonă sub formă de ulei utilizat fără purificarea ulterioară în etapa următoare.

b) Prepararea 3-clor-2-(2-clor-etil)-3-(4-metil-fenil)-2-propen-1-al.

Se introduc, picătură cu picătură la o temperatură cuprinsă între 7° și 12°C 390 ml de POCl₃ în 352,5 g de 4-clor-1-(4-metil-fenil) butanonă, preparată anterior conform exemplului 12a), în formă de soluție, în 450 ml DMF. Reacția se conduce la o temperatură, care crește, de la început - 50°C timp de 2 ore, apoi la 75°C timp de 45 de minute.

Se toarnă amestecul de gheață, se extrage cu eter de trei ori, se reunesc fazele organice, se spală cu apă, apoi se usucă și se evaporază pentru a obține 387,8 g de 3-clor-2-(2-cloretil)-3-(4-metil-fenil)-2-propen-1-al sub formă de ulei, care se utilizează neschimbat în etapa următoare.

c) Prepararea 4,5--dihidro-3-formil-2-(4-metil-fenil)-tiofeniei.

Un amestec din 200 g 3-clor-2-(2-clor-etil)-3-(4-metil-fenil)-2-propen-1-al, preparat în exemplul 12b), 2,21 THF, 276,5g Na₂S, 9H₂O și 373 ml apă se poartă în reflux timp de 6 ore. Se concentrează sub vid, se reintroduce în apă și se extrage de 3 ori cu eter. Fazele organice se reunesc și se spală cu apă. Se usucă și se concentrează pentru a obține 170,3g ulei care se cristalizează. temperatura inferioara de topire este de 50°C.

d) Prepararea 4,5-dihidro-3-formil-2-(4-metil-fenil)-oxim-tiofeniei.

În porții se adaugă 132,1g clorhidrat de hidroxilamină în 323,5g de aldehidă, preparată conform 12c) sub formă de soluție, la 800 ml etanol. O soluție de carbon de sodiu, preparată din 100,5g Na₂CO₃ și 700 ml apă de asemenea se adaugă picătură cu picătură. Amestecul se menține la temperatura de 40°C timp de 5 minute, apoi se lasă la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Se răcește până la 15°C, partea solidă se filtrează, se spală cu apă, apoi cu un amestec de eter izopropilic -50% eter de petrol -50% pentru a obține 252g de oxim. Extragerea filtratului cu diclorometan permite obținerea getului al doilea cu 99g de oxim așteptat.

e) Prepararea 3-ciano-4,5-dihidro-2-(4-metil-fenil)-tiofeniei.

Se conduce în reflux timp de 3 ore, 171,8 g de oxim, preparat în exemplul 12d), sub formă de soluție, în 680 ml de anhidridă acetică. Se concentrează pentru a lua excesul de anhidridă, apoi se distilează pentru a obține 115,3g de derivat nitril.

Temperatura de fierbere (sub 0,05 mm de mercur): 140-150°C.

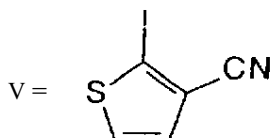
f) Prepararea 3-ciano-2-(4-metil-fenil)-tiofeniei.

Se introduc, picătură cu picătură, 62 ml de brom într-o soluție, încălzită în prealabil până la 50°C, preparată conform exemplului 12e), în 1,851 de CCl₄. Amestecul este condus în reflux până când degajarea NBr încetează. Se evaporă CCl₄ și se distilează pentru a obține 115,6 g de 3-ciano-2-(4-metil-fenil)-tiofenă.

Temperatura de fierbere (sub 0,05-0,1 mm de mercur): 130-150°C.

g) 2-(4-brom-metil-fenil)-3-ciano-tiofenă.

Formula (IV): W=Br;

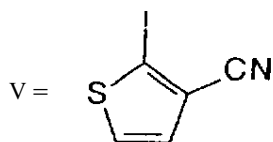


182,2g de compus obținut în exemplul 12f) sunt bromate conform exemplului 4 pentru a produce 133,7g de 2-(4-brom-metil-fenil)-3-ciano-tiofenă.

Temperatura de topire: 80-85°C.

h) 2-[4-(3-ciano-2-tienil)-benzil]-3-oxo-etil-hexanoatul.

Formula (V): R' = CH₂-CH₂-CH₃;

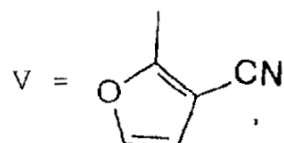


R₈=O-etil

Se conduce în reflux timp de 15 ore un amestec din 50 g de 2-[4-brom-metil-fenil]-3-ciano-tiofenă, preparată anterior, 40g de 3-oxo-etil-hexanoat, preparat în exemplul 1, 300 ml THF, 62 ml diizopropil-etilamina și 15,6 de LiBr. Se concentrează sub vid, se adaugă o soluție de acid clorhidric diluat și se extrage cu acetatul de etil. Fazele organice se reunesc, se spală cu apă, se usucă și se evaporă pentru a obține 62,4 g de 2-[4-(3-ciano-2-tienil)-benzil]-3-oxo-etil-hexanoat sub formă de ulei, ce se utilizează fără purificare ulterioară.

Exemplul 13: 2-[4-(3-ciano-2-furil)-benzil]-3-oxo-etil-hexanoatul.

Formula (V): R₁'=CH₂-CH₂-CH₃;



R₈=O-etil

a) Prepararea acidului 2-(4-metil-fenil)-3-furanoic.

70,7 g de p-toluidină răcită într-o baie de apă gheață se tratează cu 250 ml HCl de 36%. Amestecul, apoi, se agită la 55°-60°C timp de 30 de minute cu o nouă răcire până la 0°C. se introduce apoi o soluție din 45 g de NaNO₂ în 220 ml de apă. Se agită timp de 1 oră la 0°C. Această soluție răcită se introduce într-un amestec din 49,3 g de acid 3-furanoic, 220 ml de acetună, 23,4 g de CuCl₂ și 6,3 g de apă răcită până la -5°C. Compoziția se agită la 0°C timp de 2 ore, apoi timp de 48 de ore la temperatura ambiantă. Se extrage de două ori cu eter, se decantează faza organică, se usucă și se concentrează pentru a obține un ulei, care fiind tratat cu apă, se cristalizează. Se filtrează, se spală cu 50 ml de amestec de metanol/apă în proporție de 50% pentru a obține 13,4 g de acid 2-(4-metil-fenil)-3-furanoic.

Temperatura de topire: 166°C.

b) Prepararea 2-(4-metil-fenil)-3-furan-carboxamidei.

Se adaugă 20 ml de SOCl₂ cu 15,4 g de acid furanoic, preparat anterior, sub formă de soluție, la 70 ml de toluenă. Se conduce în reflux timp de 3 ore, apoi se distilează excesul de SOCl₂ și toluenă pentru a obține un ulei, care se răcește până la 5°C cu o soluție ce conține 100 ml de dimetoxi-1,2-etan saturat cu amoniac. Precipitatul se usucă, se spală cu apă, apoi cu alcool izopropilic pentru a obține 7 g de cristale albe de amidă.

Temperatura de topire: 174°C.

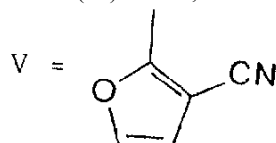
c) Prepararea 3±ciano±2±(4± metil±fenil)±furanului.

Se conduce în reflux timp de 3 ore un amestec din 12,2 g de amidă, preparată anterior și 650 ml de SOCl₂. Se concentrează sub vid. Uleiul obținut se reintroduce în cloroform, apoi se readaugă apa și gheața. Se decantează, faza apoasă se extrage cu cloroform, se reunesc fazele organice, se usucă, se evaporă pentru a obține un ulei. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant±toluena) duce la separarea a 7,5 g de ulei care se cristalizează.

Temperatura de topire: 66°C.

d) 2-(4-brom-metil-fenil)-3-ciano-furanul.

Formula (IV): W=Br;



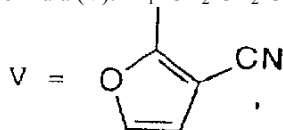
7,5 g de compus obținut în exemplul 13c) se bromează conform exemplului 4 pentru a obține după purificare prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: pentanul -5%/toluena -50%). 4,6 g de 5-brom-3-ciano-2-(4-metil-fenil)-furan (punctul de topire: 88°C), 2,2 g de 5-brom-3-ciano-2-(4-brom- metil-fenil)-furan (punctul de topire: 114°C) și 2 g de 2-(4-brom- metil-fenil)-3-ciano-furan.

Temperatura de topire: 108°C.

Compusul 5-brom-3-ciano-2-(4-metil-fenil)-furanul se repune în reacția de bromare conform exemplului 4, pentru a obține 5-brom-2-(4-brom-metil-fenil)-3-ciano-furanul care constituie compusul exemplului 13d) bis.

e) 2-[4-(3-ciano-2-furil)benzil]-3-oxo-etil-hexanoatul.

Formula (V): R₁'=CH₂-CH₂-CH₃;



R₈= O-etil

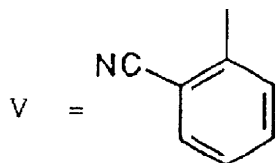
Derivatul 2-(4-brom-metil-fenil)-3-ciano-furanul astfel obținut se tratează conform exemplului 5 pentru a obține 2-[4-(3-ciano-2-furil)-benzil]-3-oxo-etil-hexanoatul sub formă de ulei care se utilizează în stare brută în etapa următoare.

De asemenea, derivatul 5-brom-2-(4-metil-fenil)-3-ciano-furanul din exemplul 13d) bis se tratează conform exemplului 5 pentru a obține 2-[4-(5-brom-3-ciano-2-furil)-benzil]-3-oxo-etil-hexanoatul sub formă de ulei, care constituie derivatul exemplului 13 bis.

Exemplul 14: 3-[(2'-cianobifenil-4-il)-metil]-2,4-dioxo-pentanul.

Formula (V): $R'_1 = \text{CH}_3$;

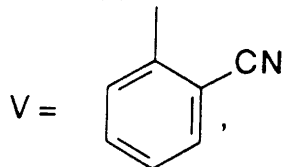
$R_8 = \text{CH}_3$;



se încălzesc în reflux timp de 27 de ore, 32,8g de 2,4-dioxo-pentat, 68 g de 4'-brom-metil-2-ciano-bifenil, preparat în exemplul 4, 88 ml de diizopropilamină și 10,6 g de clorură de litiu anhidru în 300 ml de tetrahydroferan. Se răcește, precipitatul se usucă. Faza organică se concentrează uscat pentru a obține 88,5 g de cristale. Se reia cu izopropanul, se filtrează pentru a separa 38,8 g de 4'-brom-metil-2-ciano-bifenil, care nu a reacționat. Din filtratul concentrat se obțin 26,5 de ulei din care prin purificare pe gel de siliciu (eluant -cloroformul) se obțin suplimentar 5,3 g de 4'-brom-metil-2-ciano-bifenil și 12,2 g de 3-[(2'-cianobifenil-4-il)-metil]-2,4-dioxi-pentan sub formă de ulei galben.

Exemplul 15: 5-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-4,6-dioxi0nonană.

Formula (V): $R'_1 = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$;



$R_8 = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$

Se dizolvă 15,6 g de 4,6-dioxi-nonana, preparata în reacția dintre metil-propil-cetonă și etilbutirat în prezența amidurii de litiu în 160 ml DMF anhidru. În porții se adaugă 4 g NaH de 60%. După efectul exotermic, se lasă la temperatura ambiantă și picătură cu picătură se introduce o soluție din 27,2 g de 4'-brom-metil-2-ciano-bifenil, preparat în exemplul 4, în 90 ml DMF.

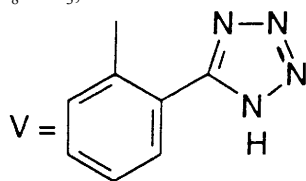
Se agită timp de 30 de minute la temperatura ambiantă, apoi se încălzește până la 60°C timp de 2 ore.

Se concentrează sub vid, se reia într-un amestec apă/diclorometan, acidulat cu o soluție diluată de HCl. Se decantează și se extrage de două ori cu diclorometan. Fazele organice se spală cu apă, se usucă apoi, se concentrează pentru a obține 36,3 g de ulei, care se purifică prin două cromatografii succesive (eluant-cloroformul, apoi ciclohexanul -90%/acetaul de etil - 10% respectiv) pentru a obține o formă solidă, identificată cu RMN ca fiind un tautomer enolic, punctul de topire - 105°C și un ulei, care corespunde formei tautomere dicitone.

Exemplul 16: 2,4-dioxo-3-[(2'-(1-H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-pentanul.

Formula (V): $R'_1 = \text{CH}_3$;

$R_8 = \text{CH}_3$;



Un amestec din 11,8 g de 3-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-2,4-dioxo-pentan, preparat în exemplul 14, 200 ml de xilenă și 9,3 g de azotură de trimetil-eten se conduce în reflux timp de 50 de ore. După expirarea a 24 de ore se adaugă un al doilea. echivalent de azotură de trimetiletlen.

Se răcește. Se concentrează pentru a obține un ulei vâcos, după cromatgradierea căruia pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 90%/metanolul - 10%) rezultă 9,3 g de cristale.

O tratare suplimentara cu acetonitrila permite de a obține 6,2 g de 2,4-dioxo-3-[(2'-(1-H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-pentan, analita pur.

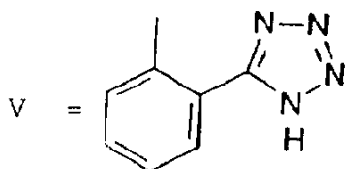
Formula brută: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$.

Temperatura de topire: 166°C.

Exemplul 17: 2-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil]-3-oxo-etil-hexanoatul.

Formula (V): $R'_1 = n\text{-Propil}$;

$R_8 = \text{O-etil}$;



Un amestec din 69,9 g de 2-[(2'-ciano-bifenil-4-il)metil]-3-oxo-etil-hexanoat, preparat conform exemplului 5, 700 ml de toluenă anhidră și 47,5 g de azotură de trimetil etenă, preparată în reacția dintre azotură de sodiu și clorură de trimetiletlenă, se conduce în reflux timp de 24 de ore.

Se mai adaugă suplimentar 47,5 g de azotură de trimetil-etenă și se continue refluxul timp de 16 ore. Se concentrează până la 50%. Soluția portocalie obținută, se purifică prin două cromatografii succesive. (eluant: cloroformul - 90%/metanolul - 10% apoi cloroformul - 95%/metanolul - 5%) pentru a obține 58 g de ulei portocaliu, care se cristalizează.

Temperatura de topire: 65°C.

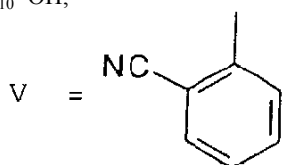
Exemplul 18 (procedeu A):

6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)]-7-hidroxi-5-propil-pirazolo-[1,5-a]-pirimidină

Formula (VIIa): R₁ = n-Propil;

X=H;

R₁₀=OH;



Se încălzește în reflux timp de 1 oră 30 de minute, un amestec din 5 g de 3-amino-pirazol 20,6 g de -ceto-ester din exemplul 5, și 90 ml de acid acetic. Precipitatul obținut se filtrează, se spală cu eter, apoi cu etanol pentru a obține 12,7 g de 6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)]-7-hidroxi-5-propil-pirazolo-[1,5-a]-pirimidină.

Temperatura de topire: 251°C.

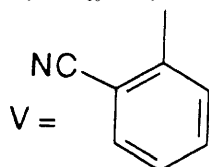
¹H RMN (DMSO-d₆): 2,65 (t, 2H, CH₂propil); 3,96 (s, 2H, CH₂benzil); 6,1 (d, 1H, H₃); 7,85 (d, 1H, J (H₂-H₃): 2 Hz).

Exemplul 19: (procedeu B)

6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)]-5-hidroxi-7-propil-pirazolo-[1,5-a]-pirimidină

Formula (VIIb): R'₁ = n-Propil;

X=H; R₁₀=OH;



Un amestec din 5 g de 3-amino-pirazol și 50 ml de 5-etil-2-metil-piridină se menține la 175°C. În 50 ml de 5-etil-2-metil-piridină, picătură cu picătură, se introduc 21 g de compus -ceto-ester, din exemplul 5, în soluție.

Amestecul de reacție se încălzește timp de 6 ore la 175°C. Precipitatul obținut în cantitate de 11,9 g se filtrează și se identifică ca, fiind derivat analog celui din exemplul 18 descris anterior.

Lichidul filtrat concentrat se reia cu un amestec de apă și cloroform.

Se decantează, faza apoasă se extrage cu cloroform, se reunesc fazele organice, se usucă și se concentrează pentru a obține 10,7 g de cristale amorfe. Cromatografia pe gel de siliciu (eluant: CHCl₃ - 95%/metanol - 5%) face posibilă separarea a 4,1 g de cristale de compus: 6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)]-5-hidroxi-7-propil-pirazolo [1,5-a]-pirimidină.

Temperatura de topire: 236°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,99 (t, 2H, CH₂n-propil); 3,95 (s, 2H, CH₂benzil);

5,85 (d, 1H, H₃, J (H₂-H₃): 1,5 Hz); 7,75 (m, 2H, H₂ cu un proton aromatic).

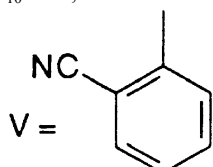
Conform unuia din cele două procedee de preparare prezentate în exemplele 18 sau 19, și utilizând compușii -ceto-esteri potriviți, descriși în exemplele 5-15, se prepară derivații următori din exemplele 20-26.

Exemplul 20: 6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-7-hidroxi-2-metil-5-propil-pirazolo[1,5-a]-pirimidină.

Formula (VIIa): R'₁ = n-Propil;

X=2-CH₃;

R₁₀=OH;



Temperatura de topire 210°C.

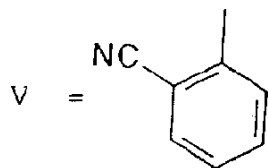
^1H RMN (DMSO- d_6): 2,3 (s, 3H, CH_3); 2,6 (t, 2H, CH_2 propil); 5,9 (s, 1H, H_3)

Exemplul 21: 5-Butil-6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-7-hidroxi-pirazolo[1,5-a]-pirimidină.

Formula (VIIa): $\text{R}'_1 = n$ -Butil;

$\text{X} = \text{H}$;

$\text{R}_{10} = \text{OH}$;



Temperatura de topire 216°C.

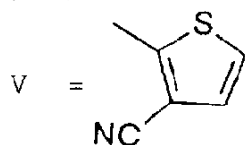
^1H RMN (CHCl_3): 2,8 (t, 2H, CH_2 , n-butil); 4,07 (s, 2H, CH_2 -benzil); 6,14 (d, 1H, H_3); 7,75 (d, 1H, H_2 , J (H_2 - H_3)=2,3 Hz).

Exemplul 22: 6-[4(3-ciano-2-tienil)-benzil]-7-hidroxi-5-propil-pirazolo [1,5-a]-pirimidină.

Formula (VIIa): $\text{R}'_1 = n$ -Propil;

$\text{X} = \text{H}$;

$\text{R}_{10} = \text{OH}$;



Temperatura de topire 252°C.

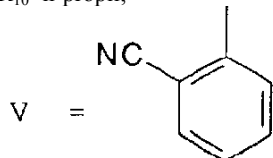
^1H RMN (DMSO- d_6): 2,64 (t, 2H, CH_2 n-propil); 3,96 (s, 2H, CH_2 benzil); 6,12 (d, 1H, H_3 , J (H_2 - H_3)=1,2Hz).

Exemplul 23: 6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-5,-7-dipropil-propil-pirazolo (1,5-a)-pirimidină.

Formula (VIIb): $\text{R}'_1 = n$ -Propil;

$\text{X} = \text{H}$;

$\text{R}_{10} = n$ -propil;



Temperatura de topire 125°C.

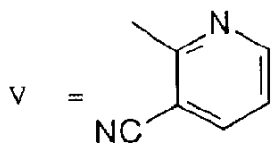
^1H RMN (CHCl_3): 2,74 (t, 2H, CH_2 , n-propil); 3,23 (q, 2H, CH_2 -n-propil); 4,21 (s, 2H, CH_2 benzil); 6,61 (d, 1H, H_3); 8,09 (d, 1H, H_2 , J (H_2 - H_3)=2,2 Hz).

Exemplul 24: 6-[4=(3-ciano-2-piridil)-benzil]-7-hidroxi-5-propil-pirazolo-[1,5-a]-pirimidină.

Formula (VIIa): $\text{R}'_1 = n$ -Propil;

$\text{X} = \text{H}$;

$\text{R}_{10} = \text{OH}$;



Temperatura de topire 248°C.

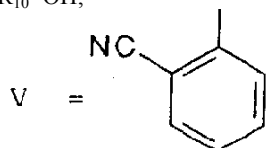
^1H RMN (DMSO- d_6): 2,65 (t, 2H, CH_2 n-propil); 3,99 (s, 2H, CH_2 -benzil); 6,12 (d, 1H, H_3); 7,87 (d, 1H, H_2 , J (H_2 - H_3)=1,7Hz)

Exemplul 25: Etil [6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-7hidroxi-5-propil-pirazolo - [1,5-a]-pirimidin-2-il] -carboxilatul.

Formula (VIIa): $\text{R}'_1 = n$ -Propil;

$\text{X} = 3$ - $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$;

$\text{R}_{10} = \text{OH}$;

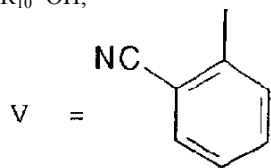


Temperatura de topire 160°C.

^1H RMN (DMSO- d_6): 2,83 (t, 2H, CH_2 n-propil); 3,99 (s, 2H, CH_2 -benzil); 8,21 (s, 1H, H_2).

Exemplul 26: 6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-2,7-dihidroxi-5-propil-pirazolo [1,5-a]-pirimidină.

Formula (VIIa): R₁=n-Propil;
X=2-OH;
R₁₀=OH;

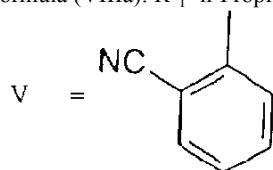


Conform unuia din procedeele de preparare, prezentate în exemplul 18 sau 19, și luând în reacție -ceto-esterii din exemplele 9,10, 13-13bis, 14, pe 3-amino-pirazol, se obțin următorii compuși:

6[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-7-hidroxi-5-metoximetil-pirazolo [1,5-a]-pirimidină;
5-benziloxi-metil-6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-7-hidroxi-pirazolo [1,5-a]-pirimidină];
6-[4-(3-ciano-2-furil)-benzil]-7-hidroxi-5-propil-pirazolo [1,5-a]-pirimidină;
6-[4-(5-brom-3-ciano-2-furil)-benzil]-7-hidroxi-5-propil-pirazolo [1,5-a]-pirimidină;
6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-5,7-dimetil-pirazolo [1,5-a]-pirimidină;

Exemplul 27: 7-clor-6[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-5-propil-pirazolo [1,5-a]-pirimidină.

Formula (VIIIa): R₁=n-Propil; X=H;



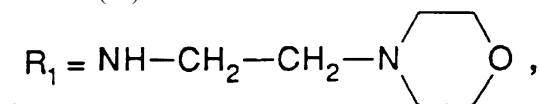
În porții, se introduc 27 g de 6[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-7-hidroxi-5-propil-pirazolo [1,5-a]-pirimidină, preparată în exemplul 18, în 540 ml POCl₃.

Se conduce amestecul în reflux timp de 3 ore. Se concentrează sub vid. Se reia uleiul obținut cu diclormetan, și se spală în două reprize cu o soluție de apă și gheață. Se decantează, faza organică se usucă și se concentrează. Uleiul galben se reia în eter pentru a obține 25,6 g de cristale de 7-clor-6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-5-propil-pirazolo-[1,5-a]-pirimidină. Temperatura de topire: 137°C.

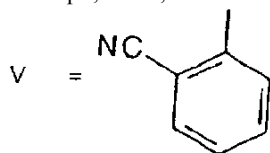
¹H RMN (CDCl₃): 2,8 (t, 2H, CH₂propil); 6,7 (d, 1H, H₃); 8,2(d, 1H,H₂, J(H₂-H₃)=2,2Hz).

Exemplul 28: 6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-7-[(4-morfolino-2-etil)-amino]-5-propil-pirazolo [1,5-a]-pirimidină;

Formula (IX):



R₂=n-Propil; X=H;



Se conduce în reflux timp de 7 ore un amestec din 5 g de derivat clorat, preparat în exemplul 27; 1,8 g de 4-(2-amino-etil) morfolină; 1,5 g Na₂CO₃ și 100 ml de etanol. Suplimentar se mai adaugă 1,8 g de 4-(2-aminoetil)-morfolină și se lasă în reflux timp de 8 ore. Se concentrează sub vid. Se reia cu un amestec de apă și diclormetan. Se decantează, faza apoasă se extrage cu diclormetan. Fazele organice se reunesc și se usucă. Evaporarea solventului duce la obținerea a 5,9 g de ulei brun, de o puritate suficientă pentru etapa următoare.

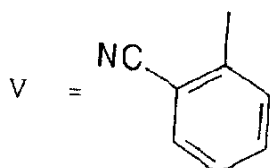
¹H RMN (CDCl₃): 2,5 (t, 2H, CH₂propil); 6,4 (d, 1H, H₃); 7,9 (d, 1H,H₂, J (H₂-H₃)=2,4Hz).

Exemplul 29: 6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-7-metoxi-5-propil-pirazolo-[1,5-a]-pirimidină;

Formula (IX): R₁-OCH₃;

X=H;

R₂=n-propil;



Se efectuează reacția la temperatura ambiantă timp de 6 ore, a 7,7 g de compus clorat, preparat în exemplul 27, cu o soluție de metilat de sodiu și dimetoxi-1,2-etan, preparată la interacțiunea a 0,6 g de sodiu, 25 ml de metanol și 50 ml de dimetoxi-1,2-etan.

Amestecul de reacție se concentrează. Se reia cu un amestec de apă și acetat de etil. Precipitatul obținut (1,4g) se identifică ca 6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-7-hidroxi-5-propil-pirazolo-[1,5-a]-pirimidină, obținută în exemplul 18. Faza organică se

cromatografiază pe gel de siliciu (eluant: diclorometanul - 90%/acetona - 10%) pentru a obține 4 g de 6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-7-metoxi-5-propil-pirazolo-[1,5-a]-pirimidină.

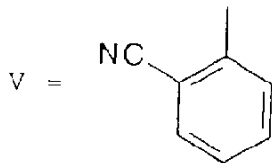
Temperatura de topire: 110°C.

¹H RMN (CDCl₃): 2,75 (q, 2H, CH₂-propil); 4,18 (s, 2H, CH₂-benzil); 4,29 (s, 3H, OCH₃); 6,60 (d, 1H, H₃); 8,07 (d, 1H, H₂, J (H₂-H₃)=2,3Hz).

Exemplul 30: [6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-5-propil-pirazolo-[1,5-a]-pirimidină-7-il]-2-metoxi-etil-eter.

Formula (IX): R₁=OCH₂CH₂OCH₃;

X=H; R₂=n-propil;



Se adaugă, în porții, 0,6 g NaH de 60% la un amestec din 25 ml de metoxi-2-etanol și 50 ml dimetoxi-1,2-etan. Peste 15 minute, se introduc în porții 5 g de compus clorat, preparat conform exemplului 27, apoi 50 ml de dimetoxi-1,2-etan. Se agită 3 ore la temperatura ambiantă, apoi 3 ore la temperatura de 60°C. Se concentrează sub vid, se reia cu un amestec de apă și acetat de etil. Se decantează, faza apoasă se extrage cu acetat de etil.

Fazele organice se reunesc, se usuca și se evaporă, astfel, obținem 6,3 g de ulei, purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: diclorometanul - 90%/ acetona - 10%). Se obțin astfel 4,2 g de [6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-5-propil-pirazolo-[1,5-a]-pirimidină-7-il]-2-metoxi-etil-eter.

Temperatura de topire: 106°C.

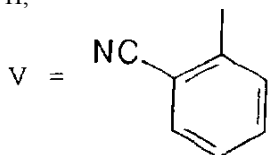
Conform unuia din procedeele de preparare, prezentate în exemplele 28-30, însă utilizând nucleofili potriviți, se obțin compușii exemplilor 31-34.

Exemplul 31: 6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-7-(N-morfolino)-5-propil-pirazolo-[1,5-a]-pirimidină.

Formula (IX): R₁=N-morfolino;

R₂=n-Propil;

X=H;

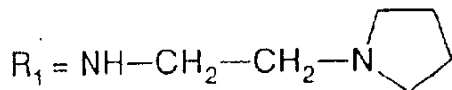


Temperatura de topire: 140°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,6 (t, 2H, CH₂-propil); 6,6 (d, 1H, H₃); 8,1(d, 1H, H₂, J (H₂-H₃); 2,4 Hz).

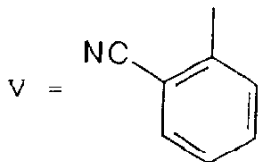
Exemplul 32: 6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-5-propil-7-[(1-pirolidino-2-etil)-amino]-pirazolo-[1,5-a]-pirimidină.

Formula IX:



R₂=n-Propil;

X=H;

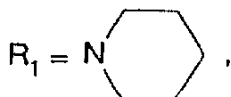


Uleiul se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: CHCl₃-90%/Metanolul - 10%).

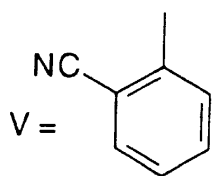
¹H RMN (CDCl₃): 2,6 (m, 4H, CH₂ propil și CH₂ pirolidină); 6,4 (d, 1H, H₃, J (H₂H₃):2,1 Hz); 7,9(d,1H, H₂).

Exemplul 33: 6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-7-(piperidin-1-il)-5-propil-pirazolo [1,5-a]-pirimidină.

Formula (IX):



X=H; R₂=n-propil;



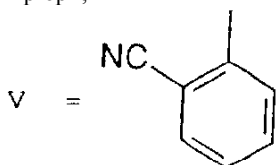
Se cristalizează în eter izopropilic.
Temperatura de topire: 118°C.

Exemplul 34: Etil [6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-5-propil-pirazolo - [1,5-a]-pirimidină-7-il]-mercapto-acetatul.

Formula (IX): R₁=S-CH₂COO Et;

X=H;

R₂=n-propil;

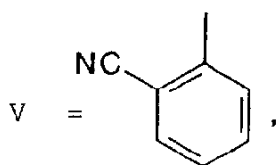
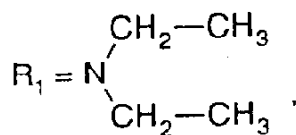


Temperatura de topire: 126°C.

Conform procedurii de preparare, prezentat în exemplul 28, însă efectuând reacția în autoclavă la 100°C, timp de 48 de ore, se obțin compușii exemplilor 35 și 36.

Exemplul 35: 6-[[2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-7-N,N-dietil-amino-5-propil-pirazolo [1,5-a]-pirimidină.

Formula (IX):



R₂=n-Propil; X=H;

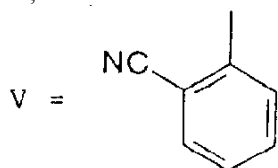
Uleiul se purifică prin cromatografia pe gel de siliciu (eluant: CH₂Cl₂ -95%/Acetat de eter - 5%).

¹H RMN (DMSO-d₆):2,6 (t, 2H, CH₂-propil); 6,6 (d, 1H, H₃, J (H₂-H₃):2,1H7 8,1(d, 1H, H₂).

Exemplul 36: 7-amino-6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-5-propil-pirazolo [1,5-a]-pirimidină

Formula (IX): R₁=NH₂; R₂=n-Propil;

X=H;



Uleiul purificat prin cromatografia pe gel de siliciu (eluant: CH₂Cl₂ -95%/Acetona - 5%) se cristalizează lent.

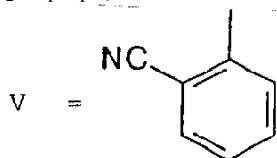
Temperatura de topire: 158°C.

¹H RMN (CDCl₃):2,7 (t, 2H, CH₂-propil); 6,4 (d, 1H, H₃); 7,9 (d,1H, H₂, J (H₂-H₃):2Hz).

Exemplul 37: 6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-5-propil-pirazolo [1,5-a]-pirimidină.

Formula (IX): R₁=H; X=H;

R₂=n-propil;



Se hidrolizează la presiune și temperatură ambinată, în prezența a 1,4 g de Pd de carbon de 5%, 5,4 g de compus clorat conform exemplului 27, sub formă de soluție, 110 ml de metoxi-2-etanol cu un conținut de 1,2 g de acetat de sodiu anhidru. Se epurează cu

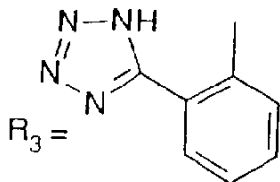
azot. Se usucă sub celite 545. Se spală cu metoxi-2-etanol. Filtratul se concentrează, se reia cu eter pentru a obține 5,2 g de produs brut. După purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: diclorometanul - 90%/acetona - 10%) rezultă 4 g de 6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil]-5-propil-pirazolo [1,5-a]-pirimidină.

Temperatura de topire: 154°C.

Exemplul 38: 7-hidroxi-5-propil-6-[(2'-(1-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-pirazolo [1,5-a]-pirimidină

Formula (I): R₁=OH; R₂=n-Propil;

X=H;



Un amestec din 0,8 g de 3-amino-pirazol, 3,9 g de -ceto-ester, conform exemplului 17, și 25 ml acid acetic este condus în reflux timp de 6 ore.

Se mai adaugă 0,4 g de amino-pirazol și se conduce în reflux timp de 6 ore. Se concentrează sub vid. Uleiul obținut se reia cu apă, pentru a obține 3,8 g de substanță solidă după prima purificare prin cromatografia pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 80%/metanolul - 20% pentru a elimina produșii mai puțini, apoi cloroformul -70%/metanolul -30% pentru a dilua compusul pirazolo-pirimidină). Substanța solidă obținută se tratează cu o soluție de sodă obișnuită. Partea insolubilă se separă și soluția limpede se acidulează până la pH=4 prin barbotarea cu SO₂, pentru a obține un precipitat alb. La cristalizarea compusului în etanol rezultă 0,6 g de 7-hidroxi-5-propil-6-[(2'-(1-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-pirazolo [1,5-a]-pirimidină

Formula bruta: C₂₃H₂₁N₇O, 2H₂O.

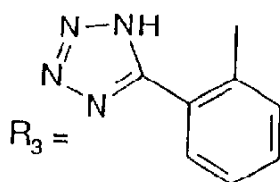
Temperatura de topire: 320°C cu descompunere.

¹H RMN (DMSO-d₆): 2,5 (m, 2H, CH₂-propil + DMSO-d₆); 6 (d, 1H, H₃); 7,8 (d, 1H, H₂, J (H₂-H₃): 1,9 Hz).

Exemplul 39: 5-hidroxi-7-propil-6-[(2'-(1-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-pirazolo [1,5-a]-pirimidină

Formula (I): R₁=n-propil;

X=H; R₂=OH;



La temperatura de 115°C se menține timp de 50 de ore un amestec din 5 g derivat, preparat conform exemplului 19, 150 ml de xilenă, 6 ml DMF și 7 g de azotură de trimetilen. Faza organică se decantează. Precipitatul se reia în THF. Se barbotează cu gaz clorhidric până la dizolvarea lui.

Se concentrează sub vid, se reia cu apă, se triturează. Guma obținută se cristalizează în prezența acetonitrilului. În urma recristalizării în inzoipropanol rezultă 0,7 g de 5-hidroxi-7-propil-6-[(2'-(1-H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-pirazolo [1,5-a]-pirimidină

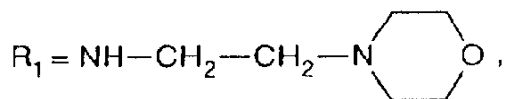
Formula bruta: C₂₃H₂₁N₇O.

Temperatura de topire: 260°C.

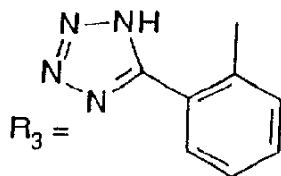
¹H RMN (DMSO-d₆): 2,93 (t, 2H, CH₂ n-propil); 3,86 (s, 2H, CH₂-benzil); 5,83 (d, 1H, H₃); 7,74 (d, 1H, H₂, J (H₂-H₃); 1,9 Hz).

Exemplul 40: 7-[(N-morfolinoetil)-amino]-5-propil-6-[(2'-(1-H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-pirazolo [1,5-a]-pirimidină.

Formula (I):



R₂=n-Propil; X=H;



Se conduce în reflux un amestec din 5,9 g de 6-[(2'-ciano-bifenil-4-il)metil]-7-[(4-morfolino-2-etil)-amino]-5-propil-pirazolo[1,5-a]-pirimidină, preparată conform exemplului 28; 3,1 g de azotură de trimetil-etenă și 120 ml xilenă. Peste 15 ore, suplimentar se mai adaugă 3,1 g de azotură de trimetilenă și reacția în reflux este continuată în 20 de ore.

Uleiul dens decantat cu xilenă se reia în THF. După acidulare cu gaz clorhidric, rezultă un precipitat gumat care reluându-se cu acetonitril duce la formarea a 4,7 g de substanță solidă.

Baza se elimină prin tratarea cu o soluție de tritilamină (acetat de etil). Compusul se purifică o singură dată prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 80%/metanolul - 20%). Recristalizarea în etanol duce la formarea a 2,5 g de cristale albe de 7-[(N-morfolino-etil)-amino]-5-propil-6-[(2'-(1-H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-pirazolo [1,5-a]-pirimidină.

Formula bruta: $C_{29}H_{33}N_9O$, 0,1 H_2O .

Temperatura de topire: 210°C.

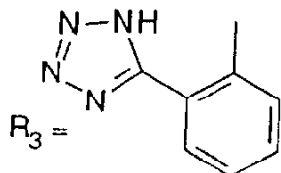
1H RMN (DMSO- d_6): 2,6 (t, 2H, CH_2 -propil); 6,3 (d, 1H, H_3); 8 (d, 1H, H_2 , J (H_2 - H_3)= 2,2 Hz).

Conform oricărui din procedeele descrise în exemplele 38, 39 sau 40, se prepară compușii ce urmează în exemplele 41-49.

Exemplul 41: 7-hidroxi-2-metil-5-propil-6-[(2'-(1-H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-pirazolo [1,5-a]-pirimidină, clorhidrată.

Formula (I): $R_1=OH$; $R_2=n$ -propil;

$X=2-CH_3$;



Formula brută: $C_{24}H_{23}N_7O$, HCl, 0,2 H_2O .

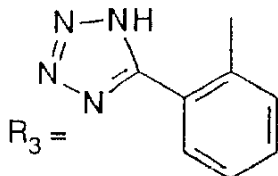
Temperatura de topire: 230-232°C cu descompunere.

1H RMN (DMSO- d_6): 2,6 (t, 2H, CH_2 -propil); 6 (3, 1H, H_3).

Exemplul 42: 7-clor-5-propil-6-[(2'-(1-H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-pirazolo [1,5-a]-pirimidină.

Formula (I): $R_1=Cl$; $R_2=n$ -Propil;

$X=H$;



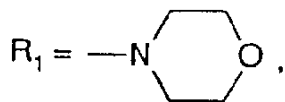
Formula brută: $C_{23}H_{20}ClN_7$.

Temperatura de topire: 234°C.

1H RMN (DMSO- d_6): 2,7 (t, 2H, CH_2 -propil); 6,8 (d, 1H, H_3); 8,3 (d, 1H, H_2 , J (H_2 - H_3) : 2,3 Hz).

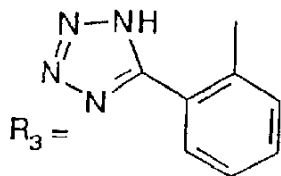
Exemplul 43: 7-[(N-morfolino)-5-propil-6-[(2'-(1-H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-pirazolo [1,5-a]-pirimidină, clorhidrată.

Formula (I):



$R_2=n$ -propil;

$X=H$;



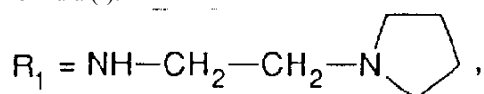
Formula vrută: $C_{27}H_{28}N_8O$, HCl.

Temperatura de topire: 210-212°C.

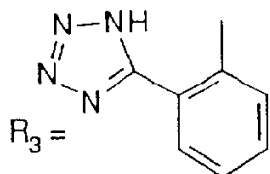
1H RMN (DMSO- d_6): 2,8 (t, 2H, CH_2 -propil); 6,6 (d, 1H, H_3); 8,2 (d, 1H, H_2 , J (H_2 - H_3) : 2,2 Hz).

Exemplul 44: 5-propil-7-[(N-pirolidino-etil)-amino]-6-[(2'-(1-H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-pirazolo-[1,5-a]-pirimidină.

Formula (I):



$X=H$; $R_2=n$ -Propil;



Formula brută: $C_{29}H_{33}N_9$.

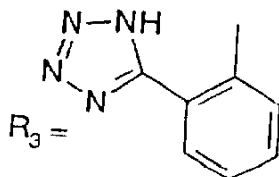
Temperatura de topire: 200°-201°C.

1H RMN (DMSO- d_6): 2,6 (t, 2H, CH_2 -propil); 6,4 (d, 1H, H_3); 8 (d, 1H, H_2 , J (H_2 - H_3) : 2 Hz).

Exemplul 45: zamino-6-[(2'-(1-H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-5-propil-pirazolo-[1,5-a]-pirimidină.

Formula (I): $R_1=NH_2$; $R_2=n$ -Propil;

X=H;



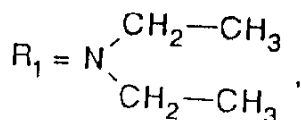
Formula brută: $C_{23}H_{22}N_8$.

Temperatura de topire: 255°C.

1H RMN (DMSO- d_6): 2,5 (t, 2H, CH_2 -propil și DMSO- d_6); 6,3 (d, 1H, H_3); 8 (d, 1H, H_2 ; J (H_2 - H_3) : 2 Hz).

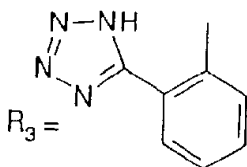
Exemplul 46: Clorhidrat de 7-N,N-dietil-amino-5-propil-6-[2'-(1-H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-pirazolo-[1,5-a]-pirimidină.

Formula (I):



$R_2=n$ -Propil;

X=H;



Formula brută: $C_{27}H_{29}N_5$, HCl.

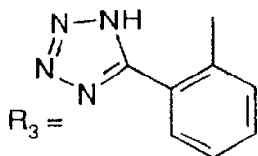
Temperatura de topire: 192°C.

1H RMN (DMSO- d_6): 2,68 (t, 2H, CH_2 -propil); 6,63 (d, 1H, H_3); 8,21 (d, 1H, H_2).

Exemplul 47: 5-butil-7-hidroxi-6-[(2'-(1-H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-pirazolo-[1,5-a]-pirimidină.

Formula (I): $R_1=OH$; $R_2=n$ -butil;

X=H;



Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: diclorometanul - 90%/metanolul - 10%).

Formula brută: $C_{24}H_{23}N_7O$.

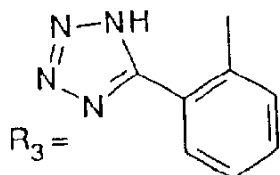
Temperatura de topire: 370°C cu descompunere.

1H RMN (DMSO- d_6): 2,51 (m, CH_2 -n-propil/DMSO- d_6); 5,99 (d, 1H, H_3); 7,8 (d, 1H, H_2 , J (H_2 - H_3):1,8 Hz).

Exemplul 48: 5-propil-6-[(2'-(1-H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-pirazolo-[1,5-a]-pirimidină.

Formula (I): $R_1=H$; $R_2=n$ -propil;

X=H;



Se purifică prin cristalizare în acetonitril.

Formula brută: $C_{23}H_{21}N_7$.

Temperatura de topire: $196^{\circ}C$.

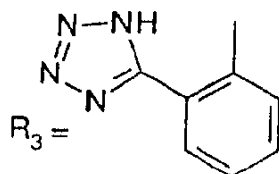
1H RMN(DMSO- d_6): 2,64 (t, 2H, CH_2 n-propil); 4,05 (s, 2H, CH-benzil); 6,58 (d, 1H, H_3); 8,11 (d, 1H, H_2 , J (H_2 - H_3):1,8 Hz); 8,89 (s, 1H, H_7).

Exemplul 49: 5,7-dipropil-6-[(2'-(1-H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-pirazolo-[1,5-a]-pirimidină.

Formula (I): R_1 =n-Propil;

R_2 =n-propil;

X=H;



Se purifică prin recristalizare în acetat de izopropil.

Formula brută: $C_{26}H_{27}N_7$.

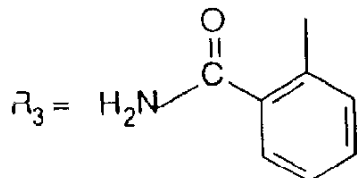
Temperatura de topire: $188^{\circ}C$.

1H RMN (DMSO- d_6): 2,64 (t, 2H, CH_2 -n-propil); 3,17 (t, 2H, CH_2 -n-propil); 4,16 (s, 2H, CH_2 -benzil); 6,59 (s, 1H, H_3); 8,13 (s, 1H, H_2).

Exemplul 50: 6-[(2'-amino-carbonil-bifenil-4-il)-metil]-7-hidroxi-5-propil-pirazolo [1,5-a]-pirimidină.

Formula (I): R_1 =OH; R_2 =n-propil;

X=H;



Se conduce în reflux timp de 3 ore, 7,4 g de compus, conform exemplului 18, într-o soluție de NaOH, preparată în reacția dintre 29,6g pastile de sodă și 700 ml de apă. Precipitatul alb se filtrează și se tratează cu o soluție de acid acetic diluat. La purificarea prin recristalizare în metoxi-2-etanol rezultă 3,4 g de 6-[(2'-amino-carbonil-bifenil-4-il)-metil]-7-hidroxi-5-propil-pirazolo [1,5-a]-pirimidină.

Formula brută: $C_{23}H_{22}N_4O_4$.

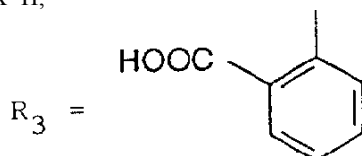
Temperatura de topire: $264^{\circ}C$.

1H RMN (DMSO- d_6): 2,64 (t, 2H, CH_2 -n-propil); 3,9 (s, 2H, CH_2 -benzil); 6,09 (d, 1H, H_3); 7,85 (d, 1H, H_2 , J (H_2 - H_3):1,7 Hz).;

Exemplul 51: 6-[(2'--carboxi-bifenil-4-il)-metil]-7-hidroxi-5-propil-pirazolo [1,5-a]-pirimidină.

Formula (I): R_1 =OH; R_2 =n-propil;

X=H;



Se conduce în reflux timp de 5 ore un amestec din 7,4 g de compus, conform exemplului 18, într-o soluție de NaOH preparată în reacția dintre 40 g de pastile de sodă și 500 ml de apă. Precipitatul alb cu o temperatură de topire 230 - $240^{\circ}C$ rezultă după tratarea cu acid acetic și repus în reflux timp de 18 ore cu un amestec din 6 g de NaOH, 6 ml de apă și 200 ml de etilenglicol. Se concentrează sub vid și se reia cu apă. Se tratează cu o soluție de acid acetic și se obține un precipitat după purificarea căruia prin recristalizare în metoxi-2-etanol rezultă 4 g de 6-[(2'--carboxi-bifenil-4-il)-metil]-7-hidroxi-5-propil-pirazolo[1,5-a]-pirimidină.

Formula brută: $C_{23}H_{21}N_3O_3$.

Temperatura de topire: $300^{\circ}C$.

1H RMN (DMSO- d_6): 2,63 (t, 2H, CH_2 -n-propil); 3,91 (s, 2H, CH_2 -benzil); 6,09 (d, 1H, H_3); 7,85 (d, 1H, H_2 , J (H_2 - H_3):1,9 Hz).

FARMACOLOGIA

A. Studiul receptorilor suprarenali ai angiotensinei II.

1. Principiul

Afinitatea produșilor din exemple față de receptorii angiotensinei II se evaluează prin deplasarea tehnică a unei radioligande fixate specific pe receptorii suprarenali ai angiotensinei II, la șobolani.

II. Modul de efectuare

O cantitate exactă dintr-un omogenat din suprarenalele șobolanului se incubează în prezența unei concentrații unice de [125]-SIAII (Sar 1, Tyr 4, Ile 8-angiotensina II), antagonist al receptorilor angiotensinei II, și o concentrație dublă de agenți competitori (10⁻⁵ M, 10⁻⁷ M) timp de 66 de min. la o temperatură de 250°C.

Reacția se finisează cu ajutorul unui tampon, apoi repede se filtrează cu filtre din glaspapir. Legătura nespecifică se determină în prezența angiotensinei II.

III. Exprimarea rezultatelor.

Rezultatele se exprimă pentru concentrațiile testate, în procentul deplasării radiogandei fixate specific pe receptorii suprarenali ai angiotensinei I.

IV. Rezultatele

Produsul din exemplu	% deplasării ligandei marcate	
Exemplul 38	65	39
Exemplul 40	70	51
Exemplul 41	68	40
Exemplul 42	68	38
Exemplul 43	65	21
Exemplul 44	72	48
Exemplul 45	64	46
Exemplul 46	72	49

B-măsura de inhibare a proliferării celulare induse de un factor de creștere de exemplu: Platelet-Derived Growth Factor ou (PDGF) în celulele de mușchi neted ai aortei șobolanului.

I. PRINCIPIUL

Inhibarea proliferării celulare indusă de un factor de creștere de exemplu: (PDGF) se evaluează prin măsurarea încorporării 3H-timidinei în celulele de mușchi neted ai aortei șobolanului (CMLV).

II. MODUL DE EFECTUARE

CMLV se cultivă la o temperatură de 37°C în CO₂ de 5%, până la confluența lor, apoi se plasează pe 24 de ore în repaos într-un mediu sărac în ser. Ele sunt în continuare retratate timp de 1 oră cu molecula test (10⁻⁴ M), apoi stimulate timp de 22 de ore cu un factor de creștere (de exemplu: PDGF). Încorporarea 3-timidinei se efectuează timp de ultimile 4 ore. Toate etapele se efectuează la temperatura de 37°C în 5% de CO₂.

Reacția se termină prin aspirația mediului de reacție, se separa celulele, apoi se filtrează celulele netede cu un filtru din fibre de sticlă.

III. EXPRIMAREA REZULTATELOR

Rezultatele se exprimă în procente de inhibării stimulării încorporării 3-timidinei, provocate de acțiunea unui factor de creștere.

În aceste condiții, produșii conform exemplurilor cu formula (I), care au fost testați, prezintă o activitate antiproliferativă până la 10 M.

TOXICOLOGIA

Produșii din exemplele descrise prezintă, fiind administrați pe cale bucala, o toleranță excelentă.

Doza lor letală la 50 de șobolani se evaluează mai mare de 300 mg/kg.

Concluzii

Produșii din exemplele descrise prezintă o afinitate buna pentru receptorii angiotensinei II. În acest sens, ei vor fi utilizați cu avantaj, în diverse patologii, în care este implicată angiotensina II, în special, în tratamentul hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace în doze de la 1 până la 400 mg pe cale orală și 0,01 până la 50 mg intravenos, fiind administrați o data sau de mai multe ori pe zi.

Mai mult ca atât, este cert, că compușii prezintă, în egală măsură, o activitate antiproliferativă, și acest context, sunt potențial interesanți în tratamentul afecțiunilor proliferative, așa ca ateroscleroza.