



(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: **95-01753**

(22) Data de depozit: **04.04.1994**

(30) Prioritate: **08.04.1993 US 08/044.012**;
28.03.1994 US 08/216.881;

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.11.1999 BOPI nr. **11/1999**

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

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. **US 94 / 03673 04.04.1994**

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO 94/24131 27.10.1994**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
GB-A 1052346; WO 9221660;
EP-A 0311010

(71) Solicitant: **THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY, WILMINGTON, US;**

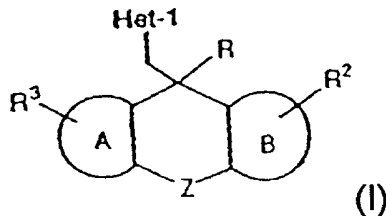
(73) Titular: **THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY, WILMINGTON, US;**

(72) Inventatori: **TELEHA CHRISTOPHER ALLAN, NEW CASTLE, US; WILKERSON WENDELL WILKIE,**
NEW CASTLE, US; EARL RICHARD ALAN, WILMINGTON, US;

(74) Mandatar: **S.C. CABINET M. OPROIU - CONSILIERE IN PROPRIETATE INTELECTUALA S.R.L.**
BUCUREȘTI, RO

(54) **DERIVAȚI DE COMPUȘI POLICICLICI, COMPOZIȚIE
FARMACEUTICĂ CE CONȚINE ACEȘTI COMPUȘI ȘI METODĂ DE
TRATAMENT**

(57) **Rezumat:** Invenția de față se referă la
derivați de compuși policiclici având formula
generală I :



Acești compuși se folosesc în tratarea tulburărilor de cunoaștere și/sau a disfuncțiilor neurologice și/sau a bolilor degenerative ale sistemului nervos. Invenția mai conține o compoziție farmaceutică având ca agent activ derivatul cu formula generală I, precum și o metodă de tratament.

Revendicări: 17

RO 115162 B1



RO 115162 B1

Invenția de față se referă la derivați de compuși policiclici, sărurile acceptabile farmaceutic sau promedicamentele acestora.

De asemenea, invenția se mai referă și la o compoziție farmaceutică ce conține acești compuși și la o metodă de tratament pentru tratarea disfuncției de cunoaștere sau pentru tratarea în general a tulburărilor sistemului nervos și ale disfuncțiilor neurologice.

Această invenție se referă la compușii policiclici disubstituiți, derivații acestora, la compoziții farmaceutice și la metode pentru tratarea la mamifere a tulburărilor de cunoaștere și/sau a disfuncțiilor neurologice și/sau a tulburărilor de stare (dispoziție), cum ar fi, dar nu limitat la, bolile degenerative ale sistemului nervos. În plus, acești compuși pot fi utilizați ca reactivi în studii ale mecanismului biochimic al bolilor pe bază de neurotransmițător.

Din ce în ce mai mult este nevoie de tratamente eficiente ale tulburărilor sistemului nervos și ale deficiențelor neurologice. Multe din aceste boli se corelează cu creșterea vârstei, datorită în principal schimbărilor degenerative ale sistemului nervos.

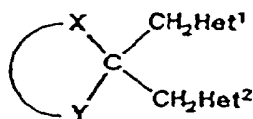
Deși în stadii premature ale unor boli, anumite sisteme sunt mai sigur afectate în mod specific (și anume sistemele colinergice în maladia Alzheimer și Miastenia Gravis, sistemul dopaminergic în maladia Parkinson etc.), multiple deficiențe ale sistemului neurotransmițător (acetilcolină, dopamină, norepinefrină, serotonină) sunt în general depistate în ultimele stadii ale bolii, cum ar fi demența senilă, demența multiinfarct, maladia Huntington, întârzierea mintală etc. Aceasta explică simptomatologia multiplă observată ce include componente de cunoaștere, neurologice și efectiv/psihotice (vezi Gottfries, *Psychopharmacol.*, (1985)86:245). Deficiențele în sinteza și eliberarea acetilcolinei în creier sunt în general considerate a se raporta la tulburări ale cunoașterii (vezi Francis, et. al., *N.Engl.J.Med*, (1985)7:313) pe când deficiențele (și anume: simptomele bolii Parkinson) și schimbările de stare (dispoziție)/mentale pot fi raportate la deficiența sistemelor dopaminergic și respectiv serotonergic. Alte deficiențe neurologice (și anume Miastenia Gravis) sunt raportate la deficiențe colinergice ale sistemului nervos periferic.

Strategiile de tratament aplicate anterior cuprind medicamente vasoactive sum sunt vincamina și pentoxifilina; intensificatori metabolici ca ergoloid mesilații, piracetamul, și naftidrofurilul; precursorii neurotransmițătorii ca 1-DOPA, colina, și 5-hidroxitriptamina; inhibitori de enzimă de metabolizare a transmițătorului cum este fisostigmina; și neuropeptide ca hormonul adrenocorticotropic și peptidele raportate ca vasopresin. Cu excepția tratamentului L-DOPA pentru maladia Parkinson și a tratamentului inhibitor de colinăsterază pentru Miastenia Gravis, aceste strategii de tratament nu au reușit în general să intensifice funcția reziduală a sistemelor afectate prin intensificarea eliberării induse de stimulus a neurotransmițătorilor. Teoretic, o astfel de intensificare ar putea îmbunătăți raportul semnal la zgomot în timpul transmiterii chimice a informației, prin aceasta reducându-se deficiențele în legătură cu cunoașterea, funcția neurologică, și reglarea stării (dispoziției).

Materialele De Noble et al., *Pharmacol.Biochem.Behavior* (1990)36:957; Cook et al., *Pharmacol.Biochem.Behavior* (1990)19:301; Nickolson et al., *Pharmacol. Biochem Behavior*, (1990)19:285; și Brevet **US 4760083**(1988) au arătat prin testarea *in vitro* că acest compus 3,3- bis-(4-piridinilmetil)-1-fenilindolin-2-onă este folositor în tratamentul disfuncției cunoașterii.

Brevetul **US 5173489** acordat la 22 decembrie 1992 descrie compuși de α, α' -disubstituiți aromatici sau heteroaromatici cu formula:

RO 115162 B1



50

sau o sare a acestora, în care, X și Y sunt luați împreună pot forma un ciclu saturat sau prim ciclu carbociclic nesaturat sau heterociclic și carbonul indicat în acest ciclu este situat pe cel puțin un ciclu aromatic adițional sau ciclu heteroaromatic atașat la primul ciclu; unul din Het¹ sau Het² este 2,3, sau 4-piridinil; sau 2,4 sau 5-pirimidinil, și celălalt este selectat dintre:

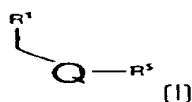
55

- a) 2,3, sau 4-piridinil
- b) 2,4 sau 5-pirimidinil
- c) 2-pirazinil
- d) 3 sau 4-piridazinil
- e) 3 sau 4-pirazolil
- f) 2 sau 3-tetrahidrofuranil și
- g) 3-tienil

60

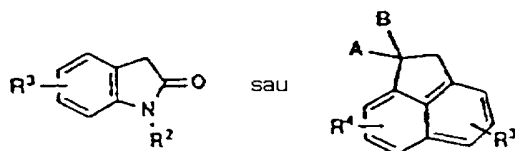
care sunt utilizați ca intensificatori de cunoaștere. Referințele de mai sus revendică necesitatea a două grupe pendinte heteroaril pentru activitate. Cererea de brevet European, **WO 93/14085**, publicată pe 22 iulie 1993, descrie compuși cu formula I:

65



70

în care Q este

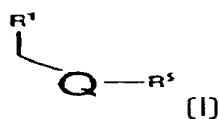


75

și care sunt utilizați ca intensificatori de eliberare a neurotransmițătorului.

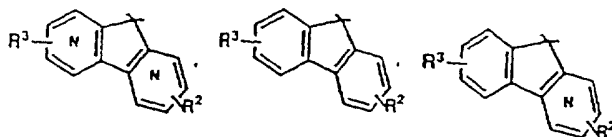
Cererea de brevet **EP WO 93/14092**, publicată la 22 iulie 1993, descrie compuși cu formula:

80



în care Q este

85



90

care sunt utilizați ca intensificatori de eliberare a neurotransmițătorului.

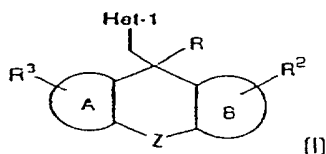
Nici una din referințele de mai sus nu prezintă sau sugerează a se cunoaște compuși conform prezentei invenții având sisteme policiclice atașate de varietatea 6-5-5 în care A este un sistem aromatic cu șase membri; B este un sistem heterociclic cu cinci membri și C este un ciclu cu cinci membri între sistemele de ciclu A și B.

95

Invenția de față are ca obiect derivați de compuși policiclici, sărurile acceptabile farmaceutic sau promedicamentele acestora, care au formula generală structurală I:

RO 115162 B1

100

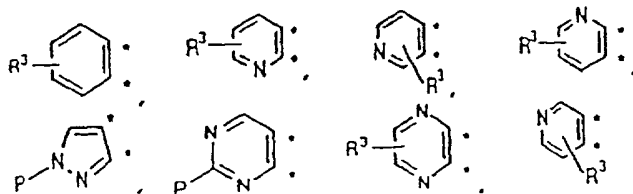


în care:

105

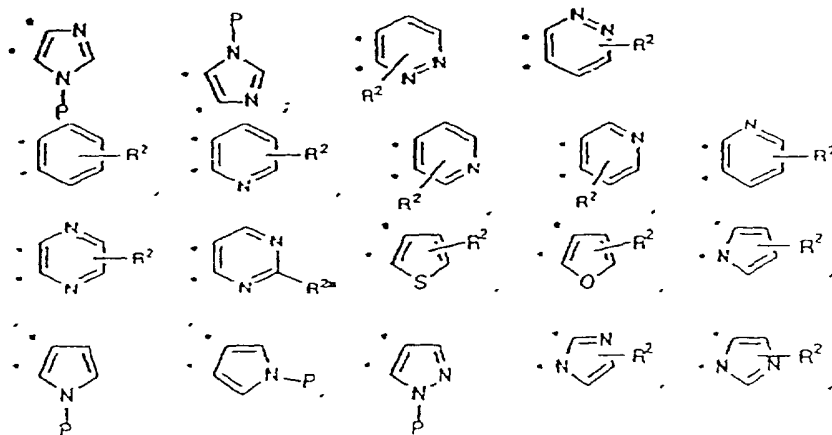
A este un ciclu aromatic sau heteroaromatic selectat din grupul constând din:

110



B este un ciclu aromatic sau heteroaromatic selectat din grupul constând din:

115



120

125

și

Z este o legătură, -C(=O)-, -O-, -NP-, -S-, -S(=O)- sau -SO₂-;

P este H, fenil, C₁-C₄ alchil sau benzil;

130

R² și R³ reprezintă independent H, F, Cl, Br, I, CF₃, OH, R⁴,

- (CH₂)_nC≡CR⁵, -OR⁴, NR⁶R^{6a}, -CO₂R⁴, -COR⁴, -CONH₂,
-CONHR⁴, -CONR⁴R^{4a}, -(CH₂)_nNR⁶COR⁴ sau -S(O)_m-R⁴;

R^{2a} este H, (C₁-C₄)alchil sau fenil;

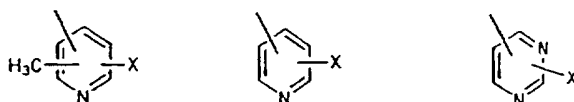
m este 0, 1 sau 2;

135

R⁴ și R^{4a} reprezintă independent un radical alchil cu 1 la 4 atomi de carbon;

fiecare dintre Het-1 și Het-2 reprezintă independent un heterociclu selectat din grupul constând din:

140



fiecare X este independent H, F, Cl, Br, I, CF₃, OR⁴, NR⁶R^{6a}, NO₂ sau CN;

R este selectat din grupul constând din: H, CH₂-Phe-W, -CH₂-(Het-2), -(CH₂)_n-O-COR⁵,
-(CH₂)_n-CH=CH-R⁵,

-(CH₂)_n-C≡C-R⁵, -(CH₂)_n-Y;

145

W este H, F, Cl, Br, -CN, CO₂R⁵, R⁴, OR⁴, -S(O)_m-R⁴;

Y este -OR⁶, NHR⁶, NR⁶R^{6a}, NHCOR⁶, NHCO₂R⁶, CO₂R⁶, -CN, CONHR⁶, CONR⁶R^{6a}, -COR⁶, -CH₂-CH=CHCO₂R⁶, -OCOR⁶, sau CO₂Bz; și

RO 115162 B1

n este 1 la 5;

R^5 , R^6 și R^{6a} reprezintă independent un atom de H sau un radical alchil cu 1 la 6 atomi de carbon;

150

respectând condițiile:

a) atunci când A este un ciclu aromatic sau heteroaromatic cu 6 membri, Het-1 și Het-2 să nu fie ambii selectați dintre



155

când X este H;

b) atunci când Het-1 și Het-2 sunt ambii x - Z este -O- sau -S-, R^2 și R^3 sunt ambii H, R este $-\text{CH}_2-(\text{Het-2})$,

160

A este R^3 - și B este atunci X nu poate fi H în ambele cazuri;

c) atunci când Het-1 este , R este H, X este H, A este R^3 - :

165

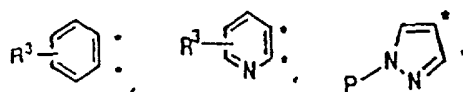
și B este R^3 - , atunci

R^2 și R^3 nu pot fi ambii H când Z este -O-; și

R^2 și R^3 nu pot fi ambii OH când Z este o legătură.

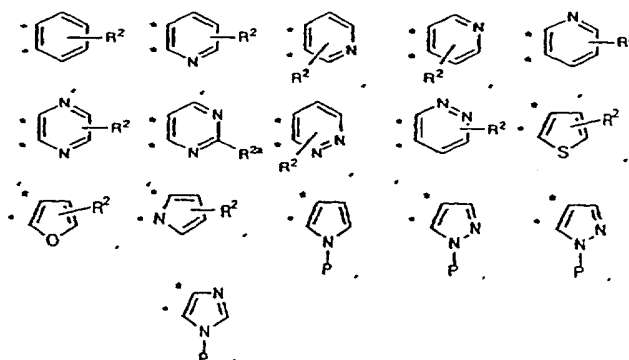
În formula generală structurală I, A poate fi un ciclu aromatic sau heteroaromatic selectat din grupul constând din:

170



În formula generală structurală I, B poate fi un ciclu aromatic sau heteroaromatic selectat din grupul constând din:

175



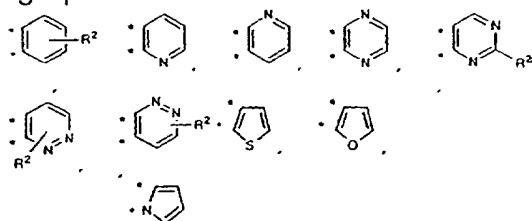
180

185

În formula generală structurală I, R poate fi selectat din grupul constând din H, 3-cianobenzil-, $-\text{CH}_2-(\text{Het-2})$, $-(\text{CH}_2)_1-\text{CO}_2\text{Et}$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{Et}$, $-(\text{CH}_2)_4-\text{OCOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4-\text{CONH}_2$, benzil-, $-(\text{CH}_2)_4-\text{OH}$, și $-(\text{CH}_2)_4-\text{CN}$.

În formula generală structurală I, B poate fi un ciclu aromatic sau heteroaromatic selectat din grupul constând din:

190



195

RO 115162 B1

În formula generală structurală I,

R^2 este H, I, R^4 , $-C\equiv CH$, $-OR^4$, $-NR^6R^{6a}$, $-COR^4$ sau $-(CH_2)_nNR^6COR^4$;

R^3 este H;

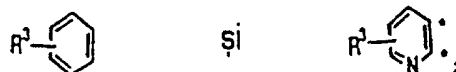
P este H, fenil sau benzil; și

200 R este selectat din grupul constând din:

H, 3-cianobenzil, $-CH_2-(Het-2)$, $-(CH_2)_1-CO_2Et$, $-(CH_2)_3-CO_2Et$,
 $-(CH_2)_4-OCOCH_3$, $-(CH_2)_4-CONH_2$, benzil, $-(CH_2)_4-OH$, și $-(CH_2)_4-CN$.

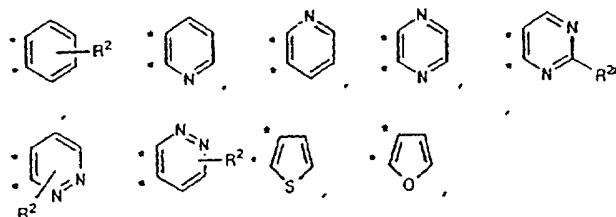
În formula generală structurală I, A poate fi un ciclu aromatic sau hetero-
 aromatic cu șase membri selectat din grupul constând din:

205



B poate fi un ciclu aromatic sau heteroaromatic selectat din grupul constând din:

210



215

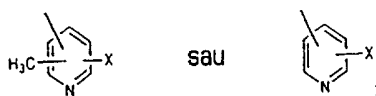


R^2 este H, I, R^4 , $-C\equiv CH$, $-OR^4$, $-NR^6R^{6a}$, $-CO_2R^4$ sau $-(CH_2)_nNR^6COR^4$;

R^3 este H;

Het-1 și Het-2 sunt independent

220



X este H, F, Cl, Br sau OR^4 ;

R este selectat din grupul constând din:

225

H, 3-cianobenzil, $-CH_2-(Het-2)$, $-(CH_2)_1-CO_2Et$, $-(CH_2)_3-CO_2Et$,
 $-(CH_2)_4-OCOCH_3$, $-(CH_2)_4-CONH_2$, benzil, $-(CH_2)_4-OH$, și $-(CH_2)_4-CN$.

Derivații având formula generală I pot fi selectați din grupul constând din:

230

- a) 4-{4-piridinilmetil}-4H-indeno[1,2-B]tiofen;
- b) 4-{4-piridinilmetil}-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-pentannitril bromhidrat hidrat;
- c) 4-{4-piridinilmetil}-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-acid acetic etil ester clorhidrat;
- d) 4-{4-piridinilmetil}-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-butanol acetat(ester)clorhidrat;
- e) 4-{4-piridinilmetil}-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-pentanamidă clorhidrat hidrat;
- f) 2-fluoro-4-[4-{4-piridinilmetil}-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-ilmetil]-piridină;
- g) 4-[4-{fenil}-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-ilmetil]-piridină;
- 235 h) 4-{4-piridinilmetil}-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-butanol;
- i) 4-{4-piridinilmetil}-4H-tieno[2',3':3,4]ciclopenta[1,2-B]piridină;
- j) 4-[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-4-{4-piridinilmetil}-4H-tieno[3',2':4,5]ciclopenta[1,2-B]piridină;
- k) 1,4-dihidro-1-{fenilmetil}-4,4-bis(4-piridinilmetil)-indeno[1,2-C]pirazol; și
- 240 l) 2,4-dihidro-2-fenil-4,4-bis(4-piridinilmetil)-pirazolo[4,3-B]pirolizină;
- m) 9,9-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-2-hidroxi-9H-fluorenă;
- n) 5-(2-fluoro-4-piridinil)metil-5-(4-piridinilmetil)-5H-indeno[1,2-b]piridină;
- o) 5-(2-fluoro-4-piridinil)metil-5-(4-piridinilmetil)-5H-indeno[2,1-b]piridină;
- p) 10,10-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-9(10H)-antracenonă;

RO 115162 B1

q) 9-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-9-(4-piridinilmetil)-9H-xantenă;	245
r) 10-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-10-(4-piridinilmetil)-9(10H)-antracenonă;	
s) 9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-4-azaxantenă;	
t) 5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5H-indeno[1,2-b]piridină;	
u) 4,4-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-4H-tieno-[3',2':4,5]ciclopenta[1,2-b]piridină;	
v) 9-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-9-(4-piridinilmetil)-4-azaxantenă;	250
w) 9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-2-metoxifluorenă;	
x) 9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-7-metoxi-4-azaxantenă;	
y) 10,10-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-3-hidroxi-9(10H)-antracenonă;	
z) 10,10-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-2,6-dimetoxi-9(10H)-antracenonă;	
aa) 9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-ciclopenta[1,2-b:3,4-b']dipiridină;	255
bb) 5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-2-fenil-5H-indeno [1,2-d]pirimidină;	
cc) 10,10-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-3-metoxi-9(10H)-antracenonă;	
dd) 9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-9H-indeno-[2,1-b]piridină;	
ee) 5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-7-(etinil)-5H-indeno [1,2-b]piridină;	
ff) 9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-9H-indeno-[1,2-b]pirazină;	260
gg) 5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5H-indeno[1,2-d] pirimidină;	
hh) 5,5-bis((2-bromo-4-piridinil)metil)-5H-indeno[1,2-b]piridină;	
ii) 9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-2-((N-metilamino) metil)fluorenă;	
jj) 9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-2-((N-metil-N-metoxi-carbonilamino)metil)fluorenă;	
kk) 9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-2-((N-metil-N-acetil amino)metil)fluorenă;	265
ll) 10,10-bis((2-bromo-4-piridinil)metil)-9(10H)-antracenonă;	
mm) 5,5-bis((2-cloro-4-piridinil)metil)-5H-indeno-[1,2-b] piridină;	
nn) 5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-2-metil-5H-indeno [1,2-d]pirimidină;	
oo) 5,5-bis((2-metoxi-4-piridinil)metil)-5H-indeno[1,2-b] piridină;	
pp) 5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-7-(etil)-5H-indeno [1,2-b]piridină;	270
qq) 5,5-bis((2-cloro-6-metil-4-piridinil)metil)-5H-indeno [1,2-b]piridină;	
rr) 5,5-bis((2-metil-4-piridinil)metil)-5H-indeno[1,2-b] piridină;	
ss) 5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-7-(iodo)-5H-indeno [1,2-b]piridină;	
tt) 9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-9H-fluorenă-1-acid carboxilic, metil ester;	
uu) 9((2-fluoro-4-piridinil)metil)-9-(4-piridinilmetil)-9H-fluorenă-1-acid carboxilic, metil ester, racemic;	275
vv) 9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-9H-fluoren-1-amină;	
ww) 5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină;	
xx) 5-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5-(4-piridinilmetil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină-4-acid carboxilic, metil ester, diclorhidrat sare (racemic);	280
yy) 5-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5-(4-piridinilmetil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină-4-acid carboxilic, metil ester, clorhidrat sare, (-)-izomer;	
zz) 5-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5-(4-piridinilmetil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină-4-acid carboxilic, metil ester, clorhidrat sare, (+)-izomer;	
ab) 5,5-bis((6-fluoro-3-piridinil)metil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4b']dipiridină;	285
ac) 5-((6-fluoro-2-piridinil)metil)-5-(4-piridinilmetil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b'] dipiridină;	
ad) 5,5-bis((6-fluoro-2-piridinil)metil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină;	
ae) 5,5-bis((3-metil-4-piridinil)metil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină, triclorhidrat sare;	
af) 2-fluoro-4-((9-(4-piridinilmetil)-9H-fluoren-9-il)metil) piridină clorhidrat sare;	290
ag) 5-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5-(4-piridinilmetil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4b']dipiridină;	
ah) 5,5-bis((2-fluoro-2-piridinil)metil)tioxantenă-10,10-dioxid;	
ai) 5,5-bis((2-fluoro-2-piridinil)metil)tioxantenă-10-oxid;	

RO 115162 B1

- 295 aj) 2,6-dimetil-4-((9-(4-piridinilmetil)-9H-fluoren-9-il) metil)piridină, diclorhidrat, sare;
 ak) 5((2,6-dimetil-4-piridinil)metil)-5-(4-piridinilmetil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b'] dipiridină;
 al) 5,5-bis((2,6-dimetil-4-piridinil)metil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină; E-2-buten-
 diaot sare.

300 Un alt obiect al prezentei invenții îl constituie o compoziție farmaceutică, care conține drept agent activ o cantitate eficientă terapeutic de derivat având caracteristicile de mai sus și un purtător farmaceutic corespunzător.

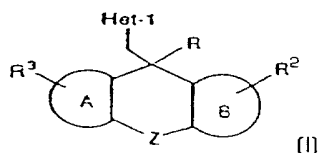
Un alt obiect al invenției de față este o metodă pentru tratarea disfuncției de cunoaștere sau neurologică, care constă în administrarea unui pacient care necesită un astfel de tratament o cantitate eficientă terapeutic de derivat având caracteristicile de mai sus.

305 Invenția de față prezintă avantajul obținerii unor compuși eficienți în tratarea tulburărilor sistemului nervos și ale deficiențelor neurologice.

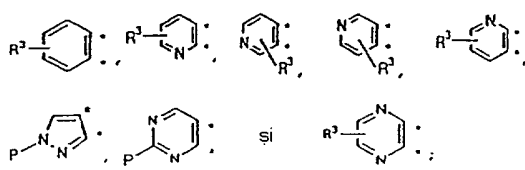
310 S-a demonstrat că derivații conform prezentei invenții, în special aceia care includ o grupă 2-fluoropiridinilmetil ca un substituent pe sistemul de ciclu policiclic, au abilitatea de a produce o creștere măsurabilă a nivelului acetilcolinei în creier. Aceasta demonstrează abilitatea de a produce creșteri ale nivelului acetilcolinei măsurabile direct în creier, ceea ce constituie un avantaj clar și surprinzător față de compușii descriși anterior în stadiul tehnicii.

315 S-a dovedit că acești compuși policiclici intensifică eliberarea indusă de stimulus a neurotransmițătorilor, în special a acetilcolinei, în țesuturi nervoase astfel îmbunătățind procesele implicate în învățarea și memorarea unei teme active de evitare. Evidența mai departe a acestui efect este caracterizată prin creșterile măsurabile ale nivelelor acetilcolinei ca neurotransmițător în creier.

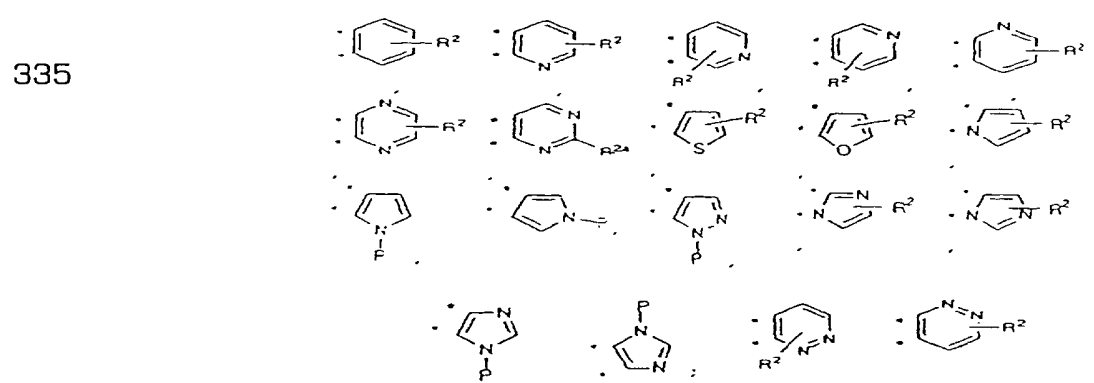
320 Conform acestei invenții se realizează o categorie de derivați reprezentanți de formula (I) de mai jos:



325 sau o sare acceptabilă farmaceutic sau promedicament ale acesteia, în care: A este un ciclu aromatic sau heteroaromatic selectat din grupul constând din:



330 B este un ciclu aromatic sau heteroaromatic selectat din grupul constând din:



RO 115162 B1

și 340
Z este o legătură, -C(=O)-, -O-, -NP-, -S(=O)- sau -SO₂-, -S-;

P este H, fenil, C₁-C₄ alchil sau benzil;

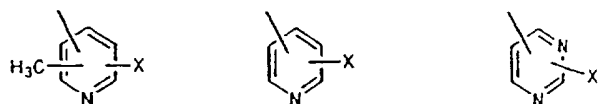
R² și R³ sunt independenți H, F, Cl, Br, I, CF₃, OH, R⁴, -(CH₂)_nC≡CR⁵, -OR⁴, NR⁶R^{6a}, -CO₂R⁴, -COR⁴, -CONH₂, -CONHR⁴, -CONHR⁴R^{4a}, -(CH₂)_nNR⁶COR⁴, sau -S(O)_mR⁴;

R^{2a} este H, C₁-C₄ alchil sau fenil; 345

m este 0, 1 sau 2 ;

R⁴ și R^{4a} sunt independent alchil cu 1 la 4 atomi de carbon ;

Fiecare din Het-1 și Het-2 este independent un heterociclu selectat din grupul conștând din:



350

Fiecare X este independent H, F, Cl, Br, I, CF₃, OR⁴, NR⁶R^{6a}, NO₂, sau CN ;

R este selectat din grupul conștând din:

H, -CH₂-Phe-W, -CH₂-(Het-2), -(CH₂)_n-O-COR⁵, -(CH₂)_n, -CH=CH-R⁵ 355
-(CH₂)_n-C≡C-R⁵, -(CH₂)_n-Y;

W este H, F, Cl, Br, -CN, CO₂R⁵, R⁴, OR⁴, S(O)_m-R⁴ ;

Y este -OR⁶, NHR⁶, NR⁶R^{6a}, NHCOR⁶, NHCO₂R⁶, CO₂R⁶, -CN, CONHR⁶,

CONR⁶R^{6a}, -COR⁶, -CH₂-CH=CHCO₂R⁶, -OCOR⁶, sau CO₂Bz ; și

n este un număr de la 1 la 5 ; 360

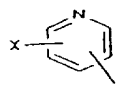
R⁵, R⁶ și R^{6a} sunt independent H sau alchil cu 1 la 6 atomi de carbon, cu condiția ca:



a) atunci când A este un ciclu aromatic sau heteroaromatic cu 6 membri, Het-1 și Het-2 nu sunt amândoi selectați dintre



365

când X este H;

b) atunci când Het-1 și Het-2 sunt ambii , Z este -O- sau -S-, R² și R³ sunt ambii H, R este -CH₂-(Het-2), 370

A este  și B este  atunci X nu poate fi H în ambele cazuri;

c) atunci când Het-1 este,  R este H, X este H, A este  375

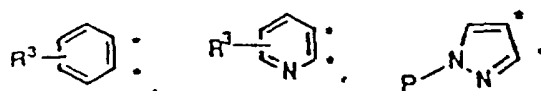
și B este , atunci

R² și R³ nu pot fi ambii H când Z este -O-; și

R² și R³ nu pot fi ambii OH când Z este o legătură;

Derivații preferați conform prezentei invenții sunt acei derivați cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic sau formă de promedicament a acestora, în care: 380

A este un ciclu aromatic sau heteroaromatic selectat din grupul conștând din:



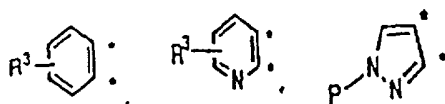
385

În continuare compușii preferați ai acestei invenții sunt acei derivați cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic sau o formă de promedicament a acestora în care:

RO 115162 B1

A este un ciclu aromatic sau heteroaromatic selectat din grupul constând din:

390

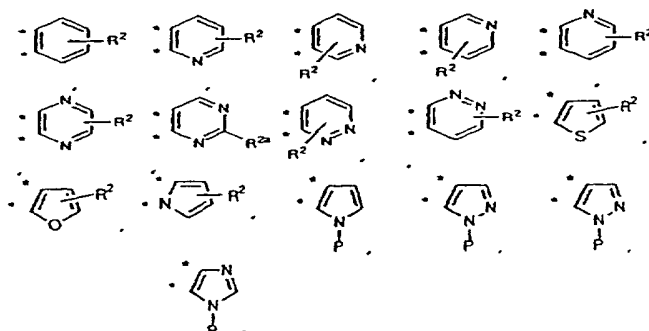


B este un ciclu aromatic și heteroaromatic selectat din grupul

395

constând din:

400

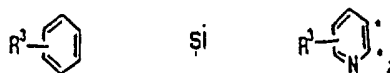


405

Cei mai preferați derivați conform prezentei invenției sunt aceia cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic sau o formă de promedicament a acestora, în care:

410

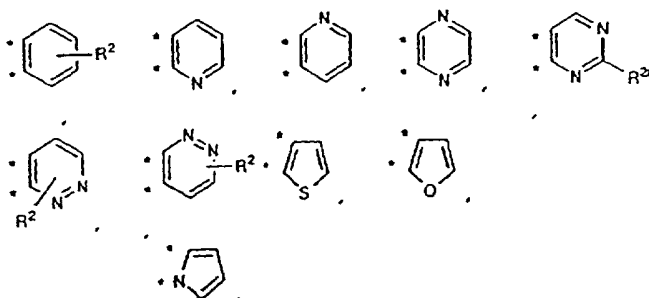
A este un ciclu aromatic sau heteroaromatic cu șase membri, selectat din grupul constând din:



415

B este un ciclu aromatic sau heteroaromatic selectat din grupul constând din:

420



425

R^2 este H, I, R^4 , $-C\equiv CH$, $-OR^4$, $-NR^6R^{6a}$, $-CO_2R^4$ sau $-(CH_2)_nNR^6COR^4$;

R^3 este H;

Het-1 și Het-2 sunt independent

430

sau

X este H, F, Cl, Br sau OR^4 ;

R este selectat din grupul constând din:

H, 3-cianobenzil, $-CH_2-(Het-2)$, $-(CH_2)_1-CO_2Et$, $-(CH_2)_3-CO_2Et$,

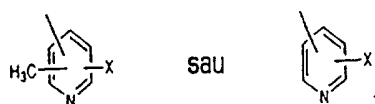
$-(CH_2)_4-OCOCH_3$, $-(CH_2)_4-CONH_2$, benzil, $-(CH_2)_4-OH$ și $-(CH_2)_4-CN$;

435

Derivații preferați specifici conform prezentei invenției sunt selectați dintre:

a) 4-(4-piridinilmetil)-4H-indeno[1,2-B]tiofen;

b) 4-(4-piridinilmetil)-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-pentannitril bromhidrat hidrat;



RO 115162 B1

- c) 4-(4-piridinilmetil)-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-acid acetic etil ester clorhidrat;
d) 4-(4-piridinilmetil)-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-butanol acetat(ester)clorhidrat;
e) 4-(4-piridinilmetil)-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-pentanamidă clorhidrat hidrat; 440
f) 2-fluoro-4-[4-(4-piridinilmetil)-4H-indeno[1,2-B] tiofen-4-ilmetil]-piridină;
g) 4-[4-(fenil)-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-ilmetil]-piridină;
h) 4-(4-piridinilmetil)-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-butanol;
i) 4-(4-piridinilmetil)-4H-tieno[2',3':3,4]ciclopenta [1,2-B] piridină;
j) 4-[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-4-(4-piridinilmetil)-4H-tieno[3',2':4,5]ciclopenta[1,2- 445
B] piridină;
k) 1,4-dihidro-1-(fenilmetil)-4,4-bis(4-piridinilmetil)-indeno [1,2-C]pirazol; și
l) 2,4-dihidro-2-fenil-4,4-bis(4-piridinilmetil)-pirazolo [4,3-B]pirolizină;
m) 9,9-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-2-hidroxi-9H-fluorenă;
n) 5-(2-fluoro-4-piridinil)metil-5-(4-piridinilmetil)-5H-indeno[1,2-b]piridină; 450
o) 5-(2-fluoro-4-piridinil)metil-5-(4-piridinilmetil)-5H-indeno[2,1-b]piridină;
p) 10,10-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-9(10H)-antracenenă;
q) 9-[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-9-(4-piridinilmetil)-9H-xantenă;
r) 10-[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-10-(4-piridinilmetil) -9(10H)-antracenenă;
s) 9,9-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-4-azaxantenă; 455
t) 5,5-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-5H-indeno[1,2-b]piridină;
u) 4,4-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-4H-tieno-{3',2':4,5}ciclopenta[1,2-b]piridină;
v) 9-[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-9-(4-piridinilmetil)-4-azaxantenă;
w) 9,9-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-2-metoxifluorenă;
x) 9,9-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-7-metoxi-4-azaxantenă; 460
y) 10,10-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-3-hidroxi-9(10H)-antracenenă;
z) 10,10-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-2,6-dimetoxi-9(10H)-antracenenă;
aa) 9,9-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-ciclopenta[1,2-b:3,4-b']dipiridină;
bb) 5,5-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-2-fenil-5H-indeno[1,2-d]pirimidină;
cc) 10,10-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-3-metoxi-9(10H)-antracenenă; 465
dd) 9,9-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-9H-indeno-[2,1-b]piridină;
ee) 5,5-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-7-(etinil)-5H-indeno [1,2-b]piridină;
ff) 9,9-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-9H-indeno-[1,2-b]pirazină;
gg) 5,5-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-5H-indeno[1,2-d] pirimidină;
hh) 5,5-bis[(2-bromo-4-piridinil)metil]-5H-indeno[1,2-b]piridină; 470
ii) 9,9-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-2-[(N-metilamino)metil]fluorenă;
jj) 9,9-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-2-[(N-metil-N-metoxicarbonilamino)metil]
fluorenă;
kk) 9,9-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-2-[(N-metil-N-acetilamino)metil]fluorenă;
ll) 10,10-bis[(2-bromo-4-piridinil)metil]-9(10H)-antracenenă; 475
mm) 5,5-bis[(2-cloro-4-piridinil)metil]-5H-indeno-[1,2-b] piridină;
nn) 5,5-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-2-metil-5H-indeno [1,2-d]pirimidină;
oo) 5,5-bis[(2-metoxi-4-piridinil)metil]-5H-indeno[1,2-b] piridină;
pp) 5,5-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-7-(etil)-5H-indeno [1,2-b]piridină;
qq) 5,5-bis[(2-cloro-6-metil-4-piridinil)metil]-5H-indeno [1,2-b]piridină; 480
rr) 5,5-bis[(2-metil-4-piridinil)metil]-5H-indeno[1,2-b] piridină;
ss) 5,5-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-7-(iodo)-5H-indeno [1,2-b]piridină;
tt) 9,9-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-9H-fluorenă-1-acid carboxilic, metil ester;
uu) 9-[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-9-(4-piridinilmetil)-9H-fluorenă-1-acid carboxilic,
metil ester, racemic; 485
vv) 9,9-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-9H-fluoren-1-amină;

RO 115162 B1

- ww) 5,5-*bis*((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5H-ciclopenta [2, 1-b:3,4-b']dipiridină;
xx)5-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5-(4-piridinilmetil)-5H-ciclopenta[2, 1-b:3,4-
490 b']dipiridină-4-acid carboxilic, metil ester, diclorhidrat sare (racemic);
yy)5-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5-(4-piridinilmetil)-5H-ciclopenta[2, 1-b:3,4-
b']dipiridină-4-acid carboxilic, metil ester, clorhidrat sare, (-)-izomer;
zz)5-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5-(4-piridinilmetil)-5H-ciclopenta[2, 1-b:3,4-
b']dipiridină-4-acid carboxilic, metil ester, clorhidrat sare, (+)-izomer;
495 ab) 5,5-*bis*((6-fluoro-3-piridinil)metil)-5H-ciclopenta[2, 1-b:3,4-b']dipiridină;
ac)5-((6-fluoro-2-piridinil)metil)-5-(4-piridinilmetil)-5H-ciclopenta[2, 1-b:3,4-b']
dipiridină;
ad) 5,5- *bis*((6-fluoro-2-piridinil)metil)-5H-ciclopenta [2, 1-b:3,4-b']dipiridină;
ae)5,5-*bis*((3-metil-4-piridinil)metil)-5H-ciclopenta[2, 1-b:3,4-b']dipiridină,
tricolorhidrat sare;
500 af) 2-fluoro-4-((9-(4-piridinilmetil)-9H-fluoren-9-il) metil)piridină clorhidrat sare;
ag)5-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5-(4-piridinilmetil)-5H-ciclopenta[2, 1-b:3,4-
b']dipiridină;
ah) 5,5-*bis*((2-fluoro-2-piridinil)metil)tioxantenă-10,10-dioxid;
ai) 5,5-*bis*((2-fluoro-2-piridinil)metil)tioxantenă-10-oxid;
505 aj) 2,6-dimetil-4-((9-(4-piridinilmetil)-9H-fluoren-9-il) metil)piridină, diclorhidrat,
sare;
ak)5-((2,6-dimetil-4-piridinil)metil)-5-(4-piridinil-metil)-5H-ciclopenta[2, 1-b:3,4-
b']dipiridină;
al)5,5-*bis*((2,6-dimetil-4-piridinil)metil)-5H-ciclopenta [2, 1-b:3,4-b']dipiridină; E-2-
510 butendiaot sare.

De asemenea, în această descriere de invenție sunt prezentate metode pentru
tratamentul tulburărilor de cunoaștere și/sau al deficiențelor funcției neurologice
și/sau al tulburărilor mentale și de (dispoziție) la pacienții suferind de tulburări ale
sistemului nervos, cum ar fi maladia Alzheimer, sau Parkinson, demența senilă, de-
515 mența multi-infarct, maladia Huntington, întârzierea mentală, Miastenia Gravis etc,
prin administrarea pacientului suferind de astfel de tulburări o cantitate eficientă
terapeutic de derivat având formula generală (I). Prezenta invenție de asemenea pre-
zintă compoziții farmaceutice cuprinzând o cantitate eficientă terapeutic de derivat
având formula generală (I) drept agent activ.

520 Compușii descriși în această invenție pot avea centri asimetrici. Toate formele
chirale, diastereomerice și racemice sunt incluse în prezenta invenție. Mulți izomeri
geometrice ai olefinelor, C=N duble legături, și altele, pot de asemenea să fie prezente
în compușii descriși, și toți acești izomeri stabili sunt prezentați în această descriere.

525 Când orice variabilă (de exemplu, R¹ până la R⁶, m, n, P, W, Y, A, B etc.) se
repetă mai mult decât o dată în orice constituent în formula (I), sau oricare altă
formulă inclusă în această descriere, definiția acesteia în orice variantă este inde-
pendentă față de definiția ei din toate celelalte variante. De asemenea, combinații ale
substituenților și/sau ale variabilelor sunt permise dacă aceste combinații au drept
rezultat compuși stabili.

530 După cum este utilizat în textul descrierii și în revendicări, "*" semnifică punctul
de atașare al ciclului A și al ciclului B pentru a se specifica mai clar regioizomerii de
interes.

535 După cum este utilizat în descriere și în revendicări, "alchil" reprezintă ambele
grupe de hidrocarburi alifatice saturate cu lanț drept și ramificat având numărul
specificat al atomilor de carbon; "alcoxi" reprezintă o grupă alchil cu număr indicat al

RO 115162 B1

atomilor de carbon atașați printr-o punte de oxigen; "cicloalchil" include grupe de ciclu saturat, astfel ca ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil și coclooctil; și "bicioalchil" include grupe de ciclu biciclice saturate astfel ca [3.3.0]biciooctan, [4.3.0]bicioclononan, [4.4.0]bicioclodecan(decalin), [2.2.2]biciooctan, și așa mai departe. "Alchenil" include lanțuri de hidrocarbură cu configurație liniară sau ramificată și una sau mai multe legături carbon-carbon nesaturate care se pot forma în orice punct stabil de-a lungul lanțului, astfel ca etenil, propenil și altele asemănătoare; "alchinil" include lanțuri de hidrocarbură cu oricare configurație dreaptă sau ramificată și una sau mai multe legături carbon-carbon triple care se pot forma în orice punct stabil de-a lungul lanțului, astfel ca etinil, propinil și altele asemănătoare. "Halo" utilizat atât în descriere, cât și în revendicări, se referă la fluor, clor, brom și iod; și "contra-ion" este utilizat pentru a reprezenta specii cu sarcină negativă mică, cum ar fi clorură, bromură, hidroxid, acetat, sulfat și altele asemănătoare.

După cum se utilizează atât în descriere cât și în revendicări, "aril" sau "ciclu aromatic" reprezintă o grupă fenil sau naftil; "carbociclic" reprezintă orice ciclu de hidrocarbură stabil cu 5...7 membri, monociclic, biciclic sau triciclic cu 7...14 membri, oricare dintre aceștia poate fi saturat, parțial nesaturat, sau aromatic, de exemplu indanil, naftil, sau tetrahidronaftil (tetralin).

Așa cum se utilizează în acest text și în revendicări, termenii "ciclu heteroaromatic" și "sistem heteroaromatic" reprezintă un ciclu stabil monociclic cu 5 sau 6 membri sau biciclic heterociclic cu 8...10 membri care este saturat sau nesaturat și constă din atomi de carbon și de la 1 la 3 heteroatomi selectați din grupul constând din N, O și S și în care heteroatomii de azot și sulf pot fi opțional oxidați, iar azotul poate fi opțional cuaternizat, și incluzând oricare grup biciclic în care oricare cicluri heterociclice definite mai sus sunt atașate la un ciclu benzenic. Ciclul heterociclic poate fi atașat la grupul său pendinte la oricare heteroatom sau atom de carbon care rezultă într-o structură stabilă. Ciclurile heterociclice descrise pot fi substituite la un atom de carbon sau de azot dacă compusul rezultat este stabil. Exemple de astfel de heterocicluri includ, dar nu sunt limitate la, piridinil, pirimidinil, furanil, tienil, pirolil, pirazolil, imidazolil, tetrazolil, benzofuranil, benzotiofenil, indolil, indolenil, chinolinil, izochinolinil, sau benzimidazolil, piperidinil, 4-piperidonil, pirolidinil, 2-pirolidonil, pirolinil, tetrahidrofuranil, tetrahydrochinolinil, tetrahydroizochinolinil, decahydrochinolinil sau octahydroizochinolinil.

Termenul "substituit", așa cum este utilizat în descriere și în revendicări, înseamnă că oricare unul sau mai mulți atomi de hidrogen ca atom desemnat este înlocuit cu o selecție din grupul indicat, produs astfel încât valența normală a atomului desemnat să nu fie depășită, și în urma substituției să rezulte un compus stabil.

Prin "compus stabil" sau "structură stabilă" se înțelege un compus care este suficient de rezistent la izolare într-un grad de puritate mărită într-un amestec eficient.

Așa cum este utilizat în descriere și în revendicări, "săruri acceptabile farmaceutic și promedicamente" se referă la derivații compușilor descriși care sunt modificați prin transformarea acestora în săruri acide sau bazice, sau prin modificarea grupelor funcționale prezente în acești compuși într-un mod astfel încât modificările să fie separate, în manipularea de rutină sau *in vivo*, față de compușii inițiali de la care provin. Exemplele includ, dar nu sunt limitate la, săruri acide minerale sau organice ale reziduurilor bazice astfel ca aminele; sărurile alcali sau organice ale reziduurilor acide cum ar fi acizii carboxilici; derivați de formiat și benzoat ai alcoolilor și aminelor; și altele asemănătoare.

Sărurile acceptabile farmaceutic ale derivaților conform invenției pot fi

RO 115162 B1

585 preparate prin reacția formelor libere de acid și de bază ale acestor compuși cu o
cantitate stoichiometrică de bază sau acid corespunzător în apă sau într-un solvent
organic, sau într-un amestec de acești doi solvenți; în general este preferat un mediu
neapós, ca eterul, acetatul de etil, etanolul, izopropanolul sau acetonitrilul. Sărurile
corespunzătoare sunt descrise în Remington's Pharmaceutical Science, 17th ed.,
590 Mack Publishing Company, Easton, PA, (1985), p.1418, a cărei descriere este încor-
porată la referințele bibliografice.

Termenul "compoziție farmaceutică" utilizat în descriere și în revendicări se
referă la o compoziție ce cuprinde un derivat cu formula generală I drept compus activ
și un purtător farmaceutic selectat ținându-se cont de administrare și a practicii
595 farmaceutice standard.

Termenul "eficient terapeutic" utilizat în acest text și în revendicări se referă la
acea cantitate de derivat cu formula (I) necesară să intensifice funcția reziduală a
sistemelor afectate prin intensificarea eliberării induse de stimulus a neuro-
transmițătorilor, prin aceasta reducând deficiențele în procesele cu privire la recu-
600 noaștere, funcție neurologică și reglarea stării (dispoziției).

Utilizarea expresiei "cantitate eficientă terapeutic" din acest text și din
revendicări este relevantă a însemna aceea cantitate folositoare pentru tratamentul
tulburărilor de cunoaștere și/sau al deficiențelor funcției neurologice și/sau al
tulburărilor de stare (dispoziție) și mentale la pacienții suferind de tulburări ale siste-
605 mului nervos, cum ar fi maladia Alzheimer, maladia Parkinson, demența senilă,
demența multi-infarct, maladia Huntington, întârzierea mentală, Miastenia Gravis etc.

Adițional, acești compuși pot fi utilizați ca reactivi în studii pe mecanism bio-
chimic al bolilor pe bază de neurotransmițător.

Derivații conform acestei invenții pot fi descriși ca fiind formați din două părți:
610 "grupa de bază" ca fiind sistemul de ciclu traciclic format din A și B și ciclul central (C)
cu cinci și șase membri; și "grupele pendinte" acelea care sunt compuse din 'CH₂-Het-
1' și 'R'.

Porțiunile (grupa) de bază pot fi sintetizate prin procedeele descrise mai jos în
următoarele referințe bibliografice care sunt incluse la referințele următoarelor
615 materiale: Laschtuvka.E. and Huisgen, R., Chem.Ber., (1960) 93:81; Mazzola, V.J.,
et al., J.Org.Chem.,(1967) 32:486; Rault, S. et al., Heterocycles, (1983) 20:477;
Laduree, D. and Robba, M., Heterocycles,(1984) 22:303; Massa, S. et al.,
J.Heterocyclic Chem., (1990) 27:1805; and Shen, J-K. and Katayama, H.; Chem.
Lett., (1992) 451.

620 "Grupe de bază" adiționale utilizabile pentru sinteza derivaților conform pre-
zentei invenții pot fi preparate prin procedeele descrise în referințele bibliografice de
mai jos, sau prin metode anoloage la ceea ce este raportat mai jos:

(1) Chem.Ber. 1971, 104, 2975-83 ;

(2) J.Med.Chem. 1978, 21, 623-8 ;

625 (3) Preparat prin analogie cu (2), utilizând azaindanonă mai bine decât
indanonă. Alți izomeri poziționali de azot sunt de asemenea accesibili.

(4) Farmaco, Ed.Sci. 1985, 40, 979-86 ;

(5) Farmaco, Ed.Sci. 1979, 34, 72-80 ;

(6) Preparat prin analogie cu (5), utilizând azaindanonă mai bine decât indanonă.

630 Alți izomeri poziționali de azot sunt de asemenea accesibili;

(7) Rend.Accad. Sci.Fis.Mat., Naples, 1983, 50, 353-6;

(8) Tetrahedron 1991, 47, 6851-6886 ;

(9) Preparat prin analogie cu cele de mai sus, utilizând

RO 115162 B1

azaindanonă mai bine decât indanonă. Alți izomeri poziționali de sunt de asemenea accesibili; vezi Heterocicli 1991, 32, 41-72;

635

(10) J.Med.Chem. 1975, 18, 1-8 și Yakugaku Zasshi 1976, 96, 99-109 ;

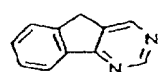
(11) Preparat prin analogie cu 10 ;

(12) J.Org.Chem. 1986, 51, 2011-21 ;

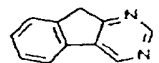
(13) Heterocicli 1988, 27, 2643-50.

Reducerea antrachinonelor la antrone poate fi realizată prin utilizarea ditionatului de sodiu, așa cum este descris în J.Chem.Soc. 1954, 274-8; J.Org.Chem. 1979, 44, 632-3; sau prin analizarea hidrurii de litiu aluminiu așa cum este descris în J.Org.Chem. 1981, 46, 1552-7.

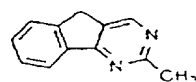
640



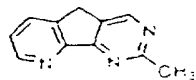
<1>



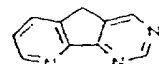
<1>



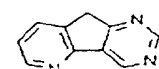
<2>



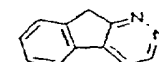
<3>



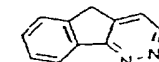
<3>



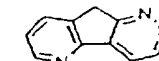
<3>



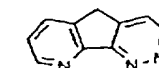
<4>



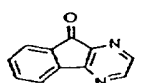
<5>



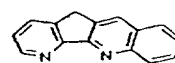
<6>



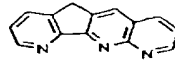
<6>



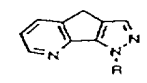
<7>



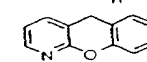
<8>



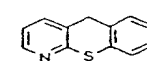
<8>



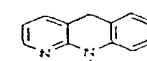
<9>



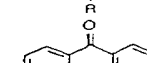
<10>



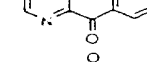
<11>



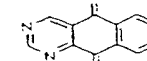
<11>



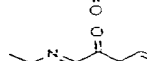
<12>



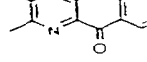
<12>



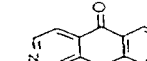
<12>



<12>



<12>



<13>

645

650

655

660

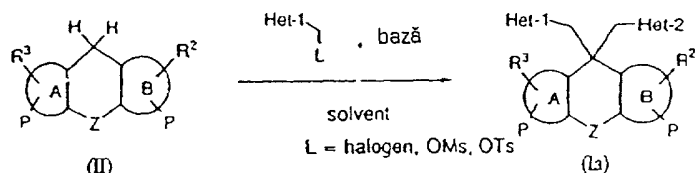
665

Prepararea compușilor

Derivați cu formula generală (I), în care R este -CH₂-(Het-2) și Het-1=Het-2, pot fi preparați din "grupul de bază" corespunzător, așa cum este ilustrat în schema de reacție I.

670

Schema I



675

Bazele corespunzătoare pentru formarea anionului includ, dar nu sunt limitate la, hidroxid de sodiu sau de potasiu, sodomidă, diizopropilamida de litiu (LDA), hidrură de sodiu, tert-butoxid de potasiu, alcoxid de sodiu, alcoxid de potasiu, hidrură de potasiu, litiu 2,2,6,6-tetrametilpiperidă, butilitiu, sec-butilitiu, tert-butilitiu și litiu-sodiu-, sau potasiu hexametildisilazidă. Reacția poate avea loc într-un solvent aprotic, în general într-un eter, astfel ca, dar nu limitat la, tetrahidrofuran (THF), dioxan, glimă,

680

RO 115162 B1

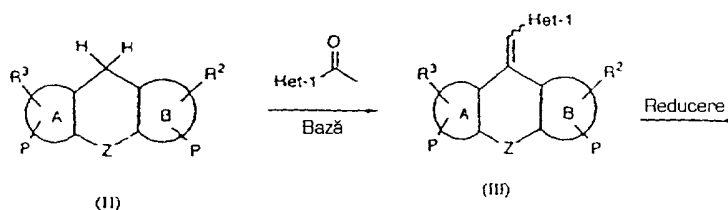
diglimă sau dietil eter (Et₂O), benzen sau toluen.

685 Adițional, reacția poate fi efectuată în dimetilformamidă (DMF) sau dimetil-
acetamidă (DMAC). Oricum, dacă reactivii sunt solubili într-un solvent nepolar, reacția
690 poate fi efectuată într-un solvent de hidrocarbură, cum ar fi hexan, heptan, ciclohexan,
metilciclohexan, benzen sau toluen. Dacă reactivii sunt compatibili cu apa, reacțiile pot
fi realizate în sisteme de solvent conținând apă și orice alt solvent organic din cei mai
sus menționați. Depinzând de tăria bazei, reacțiile pot fi efectuate la o temperatură
695 de la -78°C la temperatura de reflux a solventului. În mod tipic, un compus cum este
cel cu formula generală (II) este *bis*-alchilat pentru a se obține compusul (Ia), prin
reacția compusului (II) în condiții de transfer de fază (PTC). Speciile de metilen active
(II) se suspendă într-un amestec de 50% hidroxid de sodiu și toluen conținând o
cantitate catalitică de catalizator-PTC, cum ar fi iodura sau bromura de tetra-
butilamoniu, și după care urmează tratarea amestecului prin picurare cu o soluție
700 apoasă de, de exemplu, 4-picolil clorură clorhidrat (2,2 echivalenți) pentru a se obține
compusul cu formula (Ia).

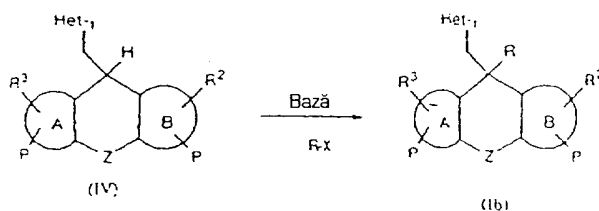
Alternativ, compușii cu formula generală I, în care R este altul decât -CH₂-(Het-
2) sau Het-1 ≠ Het-2, pot fi sintetizați prin secvența prezentată în schema de reacție
II.

Schema II

705



710



715

720 Compusul metilenic (II) este supus unei condensări aldol cu o piridină substituită
corespunzător sau pirimidină carboxaldehidă pentru a se obține compusul cu formula
generală (III), care poate fi redus cu borohidruură de sodiu, Pd/cărbune sau acid
formic, Pd/cărbune și hidrogen sau condiții de dizolvare metal, cum ar fi zinc în acid
acetic pentru a se obține compusul cu formula generală IV. Intermediarul cu formula
725 generală IV este dizolvat în THF uscat, răcit la 0°C, tratat cu 1,1 echivalenți de hexa-
metildisilazidă de sodiu sau de potasiu și un eter ca produs de vârf, agitat timp de 10
până la 60 minute în mediu de gaz inert, și tratat prin picurare cu THF uscat soluție
de agent X-R de alchilare, în care X este o grupă labilă, cum ar fi halogenul, OSO₂Me
sau tosil. Amestecul de reacție este agitat la rece timp de o oră și la temperatura
730 ambiantă până când nici o materie primă nereacționată poate fi detectată prin metode
cromatografice. Amestecul de reacție este concentrat la presiune redusă, și reziduu
este divizat între apă și clorură de metilen. Faza organică este spălată cu apă și
soluție de sare, uscată peste sulfat de magneziu anhidru, filtrată și concentrată la

RO 115162 B1

presiune redusă. Depinzând de puritate, compușii conform acestei invenții pot fi colec-
tați sub formă de ulei, gumă, sau solid amorf; sau recristalizați dintr-un sistem solvent
potrivit; sau în continuare purificați prin procese cromatografic, de sublimare, sau de
distilare. Compușii pot de asemenea să existe ca "bază liberă" sau ca sare acidă de
adiție formată din acizi acceptabili farmaceutic.

735

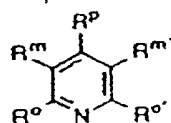
Adițional, derivații cu formula generală I pot exista ca racemați, amestecuri dia-
stereomerici, sau izomerii acestora optic puri.

Alternativ, derivații conform prezentei invenții în care X este altul decât hidro-
gen pot fi sintetizați și încorporați în compușii conform prezentei invenții utilizând unul
din intermediarii descriși mai jos. Acești compuși, când sunt utilizați în conjuncție cu
metodele descrise anterior, combinat cu metodele cunoscute unui specialist în do-
meniu sintezei organice, ar putea permite sinteza compușilor cu formula generală I.

740

Piridina substituită ca materie primă menționată mai jos este regăsită în
literatura de specialitate sau în comerț.

745



R ^o	R ^m	R ^p	R ^{m'}	R ^{o'}	Ref.
Cl	CH ₂ Br	H	H	H	(1)
Cl	H	CH ₂ Br	H	H	(1)
Cl	H	H	CH ₂ Br	H	(1)
Cl	H	H	H	CH ₂ Br	(1)
Cl	CO ₂ Me	H	H	CH ₃	(2)
Cl	H	CO ₂ Me	H	CH ₃	(3)
Cl	H	H	CO ₂ Me	CH ₃	(4)
CH ₃	Cl	H	H	H	(5)
H	Cl	CH ₃	H	H	(6)
H	Cl	H	CH ₃	H	(7)
H	Cl	H	H	CH ₃	(8)
CH ₃	H	Cl	H	H	(9)
H	CH ₃	Cl	H	H	(10)
CH ₂ OH	H	Cl	H	H	(11)
F	CN	H	H	CH ₃	(12)
F	CH ₂ Br	H	H	H	(13)
F	H	CH ₂ Br	H	H	(13)
F	H	H	CH ₂ Br	H	(13)
F	H	H	H	CH ₂ Br	(13)

750

755

760

765

770

RO 115162 B1

Tabel (continuare)

	R ^o	R ^m	R ^p	R ^{m'}	R ^{o'}	Ref.
775	CH ₂ OH	F	H	H	H	(8)
	H	F	CH ₃	H	H	(14)
	H	F	H	CH ₂ OH	H	(15)
	H	F	H	CH ₃	H	(15)
	H	F	H	COOH	H	(16)
780	H	F	H	H	CH ₂ OH	(8)
	CH ₃	H	F	H	H	(17)
	H	CH ₃	F	H	H	(17)
	Br	H	CH ₂ Br	H	H	(1)
	Br	H	H	CH ₂ Br	H	(1)
785	Br	H	H	H	CH ₂ Br	(1)
	CH ₃	Br	H	H	H	(18)
	H	Br	CH ₃	H	H	(19)
	H	Br	H	CO ₂ Et	H	comercial
	H	Br	H	H	CH ₃	(8)
790	CH ₃	H	Br	H	H	(20)
	H	CH ₃	Br	H	H	(21)
	NH ₂	CO ₂ Me	H	H	CH ₃	(22)
	H	NH ₂	H	CH ₃	H	(15)
	NH ₂	CH ₃	H	H	H	comercial
795	NH ₂	H	CH ₃	H	H	comercial
	NH ₂	H	H	CH ₃	H	comercial
	NH ₂	H	H	H	CH ₃	comercial
	NO ₂	H	H	H	CH ₂ OH	(20)
	NO ₂	CO ₂ Me	H	H	CH ₃	(23)
800	NO ₂	H	COOH	H	CH ₃	(23)
	NO ₂	H	H	CO ₂ Me	CH ₃	(23)
	NO ₂	CH ₂ Br	H	H	H	(24)
	NO ₂	H	H	H	CH ₂ Br	(25)
	CH ₃	NO ₂	H	H	H	(26)

RO 115162 B1

Tabel (continuare)

805

R ^o	R ^m	R ^p	R ^{m'}	R ^{o'}	Ref.
H	NO ₂	CH ₃	H	H	(27)
H	NO ₂	H	CH ₃	H	(28)
H	NO ₂	H	H	CH ₃	(29)
CH ₃	H	NO ₂	H	H	(20)
H	CH ₃	NO ₂	H	H	comercial
NO ₂	H	CH ₃	H	H	(30)
NO ₂	H	H	CH ₃	H	(30)
CF ₃	CH ₂ OH	H	H	H	(20)
CF ₃	H	CH ₂ OH	H	H	(20)
CF ₃	H	H	H	CH ₂ OH	(20)
CF ₃	H	CO ₂ Et	H	CH ₃	(31)
CF ₃	H	H	CH ₂ Br	H	(32)
CF ₃	CF ₃	H	H	H	(20)
H	CF ₃	H	CH ₃	H	(20)
H	CF ₃	H	H	CH ₂ OH	(8)
CF ₃	H	CF ₃	H	H	(20)
CN	H	CH ₂ Cl	H	H	(33)
CN	H	H	CH ₂ Cl	H	(34)
CN	H	H	H	CH ₂ Cl	(35)
CN	CO ₂ Me	H	H	CH ₃	(36)
CN	H	H	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	(37)
CN	CH ₂ Br	H	H	H	(38)
CN	H	H	CO ₂ Me	CH ₃	(39)
CH ₂ Br	CN	H	H	H	(38)
H	CN	CH ₂ Br	H	H	(38)
H	CN	H	CH ₃	H	(40)
H	CN	H	H	CH ₃	(41)
CH ₂ OH	H	CN	H	H	(11)
H	CH ₂ Br	CN	H	H	(38)
CH ₃	CH ₂ Cl	H	H	H	(42)

810

815

820

825

830

835

RO 115162 B1

Tabel (continuare)

	R ^o	R ^m	R ^p	R ^{m'}	R ^{o'}	Ref.
840	CH ₃	H	CH ₂ Cl	H	H	(43)
	CH ₃	H	H	CH ₂ Cl	H	(42)
	CH ₃	CO ₂ Me	H	H	CH ₃	(3)
	CH ₃	H	CH ₂ Cl	H	CH ₃	(44)
	CH ₃	H	CH ₂ Br	H	H	(11)
845	CH ₃	H	H	H	CH ₂ Br	(45)
	CH ₃	H	CH ₂ OH	H	CH ₃	(11)
	CH ₃	CH ₂ OH	H	H	H	(46)
	CH ₃	H	H	H	CH ₂ OH	(11)
	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	H	(8)
850	CH ₂ OH	H	CH ₃	H	H	(8)
	CH ₂ OH	H	H	CH ₃	H	(8)
	H	CH ₃	CO ₂ Me	H	H	(38)
	H	CH ₂ Br	CH ₃	H	H	(42)
	H	CH ₂ Br	H	CH ₃	H	(42)
855	H	CH ₂ OH	H	CH ₃	H	(15)
	I	H	CO ₂ Me	H	CH ₃	(47)
	H	I	H	H	CH ₂ OH	(8)

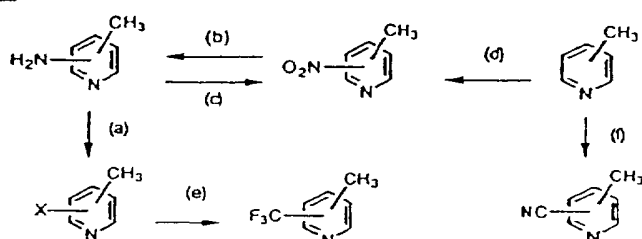
- 860
- (1) J.Med.Chem. 1971, 14, 557-8
 (2) Brevet US 4215123
 (3) J.Am.Chem.Soc. 1959, 81, 704-9
 (4) Brevet DE 2020762
 (5) Pol.J.Chem. 1991, 65, 289-95
 (6) J.Organomet.Chem. 1981, 216, 139-47
- 865
- (7) Cerere brevet EP 284174
 (8) J.Med. Chem. 1970, 13, 1124-30
 (9) Brevet **US 3467659**
 (10) J.Heterocycl.Chem. 1988, 25, 81-7
 (11) Synth.Comm. 1989, 19, 317-25
- 870
- (12) Acta Pol.Pharm. 1974, 31, 439
 (13) J.Med.Chem. 1971, 14, 211-4
 (14) Acta Crystallogr.Sect.C: Cryst.Struct.Comm. 1985, C41, 785-8
 (15) J.Org.Chem. 1988, 53, 3513-21
 (16) J.Org.Chem. 1949, 14, 328
- 875
- (17) Roczn.Chem. 1970, 44, 1249-53
 (18) J.Med.Chem. 1987, 30, 871-80

RO 115162 B1

- (19) J.Heterocycl.Chem. 1973, 10, 711-14
 (20) Chem-Pharm.Bull. 1990, 38, 2446-58
 (21) Heterocycles 1992, 34, 1605-12
 (22) J.Med.Chem. 1987, 30, 2270-7 880
 (23) J.Med.Chem. 1978, 21, 194-9
 (24) J.Chem.Soc. C 1967, 1564-8
 (25) Farmaco, Ed.Sci. 1982, 37, 398-410
 (26) J.Heterocycl.Chem. 1992, 29, 359-67
 (27) J.Org.Chem. 1957, 22, 138-40 885
 (28) Bull.Chem.Soc.Jpn. 1990, 63, 2820-7
 (29) Synth.Commun. 1990, 20, 2965-70
 (30) J.Am.Chem.Soc. 1951, 73, 494
 (31) J.Med.Chem. 1973, 16, 68-72
 (32) Cerere brevet **EP 212600** 890
 (33) Brevet **US 4156734**
 (34) Cerere brevet **EP 539086**
 (35) Cerere brevet **EP 417751**
 (36) Aust.J.Chem. 1982, 35, 1451-68
 (37) J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1 1975, 2102-4 895
 (38) J.Ptakt.Chem. 1987, 329, 557-52
 (39) Brevet JP 03181464
 (40) Cerere brevet **EP 2533660**
 (41) Cerere brevet EP 104876
 (42) J.Med.Chem. 1991, 34, 1028-36 900
 (43) Farmaco, Ed.Sci. 1980, 35, 621-35
 (44) Cerere brevet **EP 302389**
 (45) J.Chem.Soc. 1958, 3594-3603
 (46) J.Org.Chem. 1981, 46, 2059-65
 (47) CesK.Farm. 1969, 18, 341-5 905

Prepararea metilpiridinelor substituie este redată în schema de reacție III.

Schema III

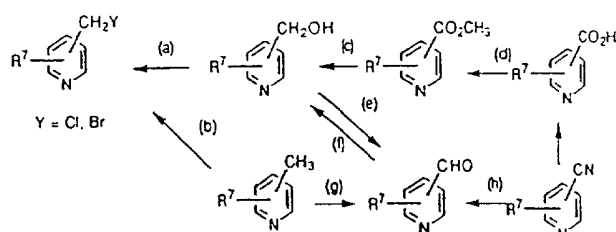


Reactivi:

- (a) NaNO_2 , HX , CuX_2 ; (b) H_2 , Pd/C sau SnCl_2 ; (c) H_2O_2 , H_2SO_4 ; (d) HNO_3 , H_2SO_4 ; 915
 (e) CF_3I , Cu , HMPT ; (f) 1) MCPBA , 2) KCN .

Acolo unde prepararea halo-metilen piridinelor substituie și nesubstituie conform prezentei invenției nu sunt descrise în literatură, conversiile din materiile prime și intermediarii cunoscuți sunt redată în schema de reacție IV.

Schema IV



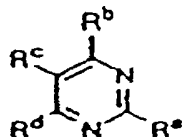
925

RO 115162 B1

Reactivi:

(a) CBr_4 , PPh_3 ; (b) NCS sau NBS ; (c) NaBH_4 , MeOH ; (d) 1) SOCl_2 ,
2) MeOH ; (e) PCC ; (f) NaBH_4 ; (g) I_2/DMSO ; (h) DIBAL-H .

930 Derivații cu formula , cum este pirimidina substituită, care se găsește în comerț sau este descrisă în literatură, astfel ca cea menționată mai jos.



935

	R^a	R^b	R^c	R^d	Ref.
	F	CH_3	H	H	(1)
	F	H	CH_3	H	(2)
	Cl	CH_3	H	H	comercial
940	Cl	H	CH_3	H	(3)
	Br	CH_3	H	H	(4)
	Br	H	CH_3	H	(5)
	NH_2	CH_3	H	H	comercial
	NH_2	H	CH_3	H	(6)
945	CN	CH_3	H	H	(7)
	CN	H	CH_3	H	(8)
	CH_3	F	H	H	(1)
	H	F	H	CH_3	(1)
	CH_3	Cl	H	H	(9)
950	H	Cl	CH_3	H	(10)
	H	Cl	H	CH_3	(11)
	H	Br	H	CH_3	(12)
	CH_3	NH_2	H	H	(13)
	H	NH_2	CH_3	H	(14)
955	H	NH_2	H	CH_3	(15)
	CH_3	CF_3	H	H	(16)
	CH_3	CN	H	H	(7)
	H	CN	CH_3	H	(17)
	H	CN	H	CH_3	(18)
960	CH_3	H	F	H	(19)

RO 115162 B1

Tabel (continuare)

R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	Ref.
CH ₃	H	Cl	H	(20)
H	CH ₃	Cl	H	(17)
CH ₃	H	Br	H	(21)
H	CH ₃	Br	H	(17)
CH ₃	H	NH ₂	H	(22)
H	CH ₃	NH ₂	H	(15)
CH ₃	H	NO ₂	H	(23)
H	CH ₃	NO ₂	H	(24)
CH ₃	H	CN	H	(25)

- (1) J.Chem.Soc., Perkin Trans. 2 1974, 204-8
- (2) Izv.Sib.Otd.Akad.Nauk SSSR, Ser.Khim.Nauk 1977 106-9
- (3) Aust.J.Chem. 1977, 30, 2515-25
- (4) Helv.Chim.Acta 1992, 75, 1621-32
- (5) Brevet JP 05085972
- (6) J.Am.Chem.Soc. 1990, 112, 7736-42
- (7) Synthesis 1984, 681-3
- (8) Collect.Czech.Chem.Comm. 1972, 37, 1721-33
- (9) Brevet DE 3905364
- (10) J.Org.Chem. 1984, 49, 296-300
- (11) Chem.Ber.1899, 32, 2921
- (12) Recl.Trav.Chim. Pays-Bas 1979, 98, 5-8
- (13) J.Heterocycl.Chem. 1977, 14, 1413-14
- (14) J.Org.Chem. 1970, 35, 438-41
- (15) J.Chem.Soc. 1951, 1004
- (16) Farmaco 1993, 48, 335-55
- (17) Chem.Pharm.Bull. 1987, 35, 3119-26
- (18) Liebigs Ann.Chem. 1981, 333-41
- (19) Justus Liebigs Ann.Chem. 1975, 470-83
- (20) Aust.J.Chem. 1974, 27, 2251-9
- (21) Collect.Czech.Chem.Comm. 1949, 14, 223
- (22) J.Org.Chem. 1964, 29, 941
- (23) J.Org.Chem. 1982, 47, 1077-80
- (24) J.Org.Chem. 1986, 51, 67-71
- (25) J.Chem.Soc. C 1966, 649.

Derivații adiționali cu formula generală I pot fi preparați prin conversia grupei funcționale a compușilor utilizați în scopul acestei invenții utilizând metodologia 1000 standard cunoscută unui specialist în domeniul sintezelor organice. Câteva exemple de astfel de conversii sunt prezentate în schema de reacție V.

RO 115162 B1

Schema V



X ¹	X ²	Condiții
Cl, Br	H	H ₂ , Pd/C
Cl, Br	OR ⁴	NaOR ⁴ sau KOR ⁴ în R ⁴ OH
Cl, Br	NH ₂	NH ₄ OH, CuSO ₄
Cl, Br	NHR ⁶ , N(R ⁶) ₂	H ₂ NR ⁶ , HN(R ⁶) ₂
NO ₂	NH ₂	H ₂ , Pd/C
NH ₂	Cl	NaNO ₂ , HCl, CuCl ₂
NH ₂	Br	NaNO ₂ , HCl, CuBr ₂
NH ₂	I	NaNO ₂ , HCl, KI
NH ₂	F	NaNO ₂ , HBF ₄

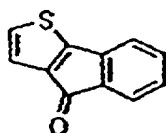
Alți compuși reprezentativi conform acestei invenții pot fi sintetizați într-un mod analog prin aplicarea procedeele obișnuite cunoscute unui specialist în domeniul sintezelor organice, și anume, prin conversia grupelor R², R³ sau a unei grupe -Y la o altă grupă funcțională. Un astfel de exemplu este în cazul unui ester (CO₂R⁵) fiind convertit la acidul corespunzător (CO₂H); sau alcool (OH) care poate fi în continuare convertit la un eter (OR⁵) sau "esterul de inversare" (O-COR⁵). Pentru un astfel de caz, esterul poate fi saponificat pentru a se obține acidul (CO₂H) care poate fi redus la alcool. O abordare alternativă a compușilor "ester de inversare" (-OC(=O)R⁵) poate fi inițiată cu esterul care poate fi redus la alcool și care poate fi ulterior acilat cu o halogenură acidă sau anhidridă, sau prin cuplarea alcoolului la un acid utilizând N,N-diciclohexilcarbodiimidă, carbonil diimidazol sau oricare alt agent de cuplare cunoscut unui specialist în domeniu.

Un compus nitril poate fi hidratat la amida corespunzătoare utilizând procedeul descris de Noller, Org.Syn.Coll. Vol.II:p 586. Aceeași amidă poate fi preparată din esterul corespunzător prin saponificare, activarea carboxilului și reacția cu amoniu. Prin substituirea aminelor primare sau secundare cu amoniu pot fi preparate alte amide conform invenției. Aminele corespunzătoare pot fi obținute prin reducerea amidelor.

Se dau în continuare exemple de realizare a invenției.
Se menționează că toate temperaturile sunt în grade Celsius.

Prepararea 1

Se prepară mai întâi compusul cu formula următoare:



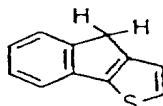
RO 115162 B1

Un recipient cu baza rotundă și trei găuri, de 500 ml, a fost încărcat cu clorură de zinc (75 ml, 1,0 M în Et₂O) și răcit la 0°C. O soluție de 2-tienillitiu (75 ml, 1,0 M în THF) a fost adăugată printr-o pâlnie de picurare într-o perioadă de 30 min. Soluția bifazică a fost agitată timp de încă o oră, apoi transferată printr-o canulă la o soluție de metil 2-iodobenzoat (13,1 g, 0,05 mol), *tetrachis* (trifenilfosfină) paladiu (2,9 g, 0,0025 mol) în THF (120 ml). Reacția s-a produs prin agitare la temperatura camerei în timpul nopții. S-a adăugat apă (500 ml), și emulsia rezultată a fost filtrată prin Celit. Faza organică a fost separată și produsul apos a fost extras cu EtOAc (1x500 ml, 2x250 ml). Extractul de EtOAc combinat a fost spălat cu soluție sărată, uscat peste Na₂SO₄, filtrat și apoi în continuare uscat peste MgSO₄. După filtrare și concentrare, esterul brut a fost saponificat direct cu KOH (5,61 g, 0,10 mol), apă (16,5 ml) și EtOH (65 ml) la reflux timp de o oră. Reacția a fost concentrată la 30°C, diluată cu apă (200 ml), spălată cu EtOAc (3x50 ml), Et₂O (1x50 ml) și filtrată prin Celit. Produsul apos a fost acidulat cu HCl concentrat și extras cu EtOAc (3x100 ml). Stratul organic a fost spălat cu soluție sărată, uscat peste MgSO₄, filtrat, concentrat și s-a transformat în azeotrop cu benzen. Uleiul brun rezultat a fost refrigerat în timpul nopții pentru a se obține un acid (10,0 g) în randament cantitativ.

Acidul impur a fost dizolvat în benzen (113 ml) și tratat la temperatura camerei cu clorură de oxalil (4,7 ml, 0,053 mol), și tratat cu DMF. Urmând agitarea timp de o oră produsul de reacție a fost evaporat în vacuum. Reziduul a fost redizolvat în benzen (113 ml) la 4°C și apoi s-a adăugat clorură de staniu (IV) (5,7 ml, 0,053 mol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 15 min (sau până reacția a fost completă fiind analizată prin TLC), răcit cu apă și 1N HCl până la omogenizare și extras cu Et₂O. Extractul de Et₂O a fost prelucrat în mod uzual și produsul brut a fost purificat pe silicagel utilizându-se 5/1 hexan/eter pentru a rezulta compusul din titlu (5,8 g) în 58% produs obținut; p.t. 99-100°C. Variante ale acestei proceduri includ utilizarea de 2-tiofen trimetilstanu în loc de 2-tienillitiu și utilizarea clorurii de tionil în locul clorurii de oxalil pentru a forma clorura acidă.

Prepararea 2

Se prepară apoi compusul cu formula următoare:



O soluție de plecare, de cetona obținută în prepararea 1 (1,28 g), a fost lăsată să se încălzească în dietilen glicol la 160°C înaintea adăugării de hidrazină (13,9 ml) și mărirea temperaturii la 200°C timp de 40 min. În timpul răcirii și diluției cu apă, urmate de izolarea extractivă cu Et₂O, a fost izolat un solid brun în produs cantitativ; p.t. 62...64°C.

Prepararea 2-fluoro-4-clorometilpiridinei

Într-un RBF cu un singur gât, de 1000 ml, echipat cu un agitator magnetic, condensator de reflux, manta de încălzire, au fost adăugate 2-fluoro-4-picolină (13,33 g, 120 mmol) și tetraclorură de carbon (aproximativ 250 ml), N-clorosuccinimidă (23,98 g, 180 mmol, 1,5 echivalenți) și peroxid de benzoil (1,5 g). Amestecul de reacție a fost încălzit sub reflux timp de 6 h, s-a adăugat peroxid de benzoil adițional și s-a menținut încălzirea în cursul nopții. S-a controlat prin TLC (1: toluen/clorură de metilen). (La concentrații mai mari, s-a format mai mult produs *di*-cloro). Reacția a fost efectuată prin răcirea la temperatura camerei sau sub această temperatură, produsul de reacție a fost filtrat prin Celit, și precipitatul a fost spălat cu mai multă CCl₄. Soluția organică a fost spălată cu tiosulfat de sodiu saturat (Na₂S₂O₃), bicarbonat

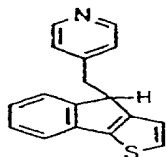
RO 115162 B1

de sodiu saturat, apă și soluție sărată. Urmând uscarea peste sulfat de magneziu, filtratul a fost evaporat la un ulei, și s-a determinat proporția de produs prin RMN. Acest material poate fi utilizat în faza următoare fără purificare în continuare. (În două tranșe de reacție, de mai sus, s-au obținut 32,94 g amestec de produs, care a constat în 60% produs dorit, 16 % *di*-cloro și 24 % SM).

1100

Exemplul 1. Se prepară compusul cu formula următoare:

1105



4-(4-Piridinilmetil)-4H-indeno[1,2-B]tiofen

1110

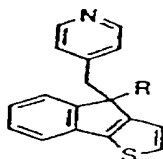
O soluție de compus metilenic obținut din prepararea 2 (1,87g, 0,011 mol) a fost supusă reacției cu 4-piridină carboxaldehidă, (1,05 ml, 0,011 mol), KO^tBu (1,35 g, 0,012 mol) în THF (40 ml) timp de 5 min. Reacția a fost atenuată cu NH₄Cl saturată (100 ml) și produsul de reacție s-a extras cu CH₂Cl₂ (3x50 ml). Extractul combinat de CH₂Cl₂ a fost spălat cu NH₄Cl adițională, uscat peste MgSO₄. În timpul concentrării în vacuum, uleiul roșu brut a fost supus reacției cu zinc (11,0 g) în AcOH (50 ml) la reflux. Neutralizarea normală și operația de extracție au dat compusul din titlu sub forma unui solid cu randament de 75 % (hexan/acetat de etil).

1115

Prepararea 3

Metodă generală de alchilare

1120



1125

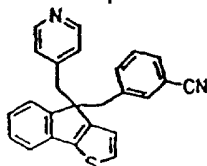
La o soluție obținută ca în exemplul 1 (1 echiv.) și 18-crown-6(0,1 echiv.) în THF (50 ml per 2 mmol) a fost adăugată la 0°C hexametildisilazidă de potasiu (1 echiv.), după care a urmat agitarea timp de 45 min. S-a adăugat electrolit (R-Br) întotdeauna (o bromură)(1 echiv.) în THF (10 ml) și reacția s-a produs sub agitare la temperatura camerei în cursul nopții. Reacția a fost atenuată în soluție CHCl₃/NH₄Cl saturată (50 ml fiecare). Urmând în continuare extracția cu CHCl₃, extractul de CHCl₃ combinat a fost spălat cu soluție sărată, uscat peste MgSO₄, filtrat și concentrat. Reziduul brut a fost purificat prin coloana cromatografică pe silica gel utilizând MeOH/CHCl₃ pentru a rezulta baza liberă. Caracterizarea a fost făcută în mod tipic cu sarea unui acid mineral (HCl sau HBr); oricum, în unele situații, s-a preferat baza liberă a fost purificată.

1130

1135

Exemplul 2. Se prepară compusul cu formula următoare:

1140



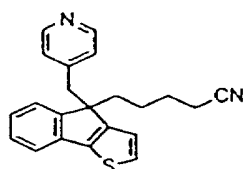
HBr · H₂O

3-(4-(4-piridinilmetil)-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-ilmetil-benzonitrii bromhidrat hidrat

Prin utilizarea bromurii de 3-cianobenzil în prepararea 3, compusul din titlu (C₂₅H₁₈N₂S HBr H₂O) a fost obținut cu randament de 92 %; p.t. 246...251 dec.

Exemplul 3. Se prepară compusul cu formula următoare:

RO 115162 B1



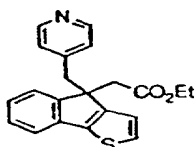
HBr H₂O

1145

4-(4-piridinilmetil)-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-pentannitril bromhidrat hidrat.

Prin utilizarea 5-bromo valeritrilului în prepararea 3, compusul din titlu (C₂₂H₂₀N₂S HBr H₂O) a fost obținut cu randament de 33 %; p.t. 136°C (dec).

Exemplul 4. Se prepară compusul cu formula următoare:



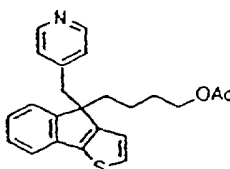
HCl

1155

4-(4-piridinilmetil)-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-acid acetic, etil (ester) clorhidrat.

Prin utilizarea etil 2-bromoacetatului în prepararea 3, compusul din titlu (C₂₁H₁₉N₂OS HCl) a fost obținut cu randament de 75 %; p.t. 183...187°C.

Exemplul 5. Se prepară compusul cu formula următoare:



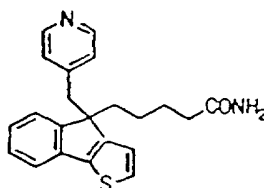
HCl

1165

4-(4-piridinilmetil)-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-butanol acetat (ester) clorhidrat.

Prin utilizarea acetatului de 4-bromobutil din prepararea 3, compusul din titlu (C₂₃H₂₃NO₂SHCl) a fost obținut cu randament de 69% ; p.t. 186...190°C.

Exemplul 6. Se prepară compusul cu formula următoare:



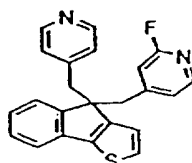
HCl H₂O

1175

4-(4-piridinilmetil)-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-pentanamidă clorhidrat hidrat.

Utilizând procedeul descris de Noller, Org.Syn.Coll. Vol.II, pag. 586, nitrilul din exemplul 3 a fost convertit în amida corespunzătoare, (C₂₂H₂₂N₂OS HCl H₂O) cu randament de 65%; p.t. 187...90°C.

Exemplul 7. Se prepară compusul cu formula următoare:



1185

2-fluoro-4-[4-(4-piridinilmetil)-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-ilmetil]-piridină.

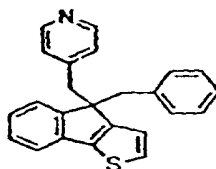
Prin utilizarea clorurii de 2-fluoro-4-picolil în prepararea 3, compusul din titlu (C₂₃H₁₇FN₂S) s-a obținut cu randament de 57% p.t. 117...119°C.

Exemplul 8. Se prepară compusul cu formula următoare:

1190

RO 115162 B1

1195



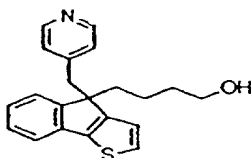
4-(4-fenil)-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-ilmetil -piridină

1200

Prin utilizarea bromurii de benzil în prepararea 3, compusul din titlu ($C_{24}H_{19}NS$) a fost obținut în proporție de 20%; p.t. 88...92°C.

Exemplul 9. Se prepară compusul cu formula următoare:

1205



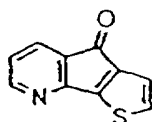
4-(4-piridinilmetil)-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-butanol.

1210

Prin supunerea produsului din exemplul 5 la hidroliza alcalină, compusul din titlu a fost izolat sub forma unui ulei în proporție cantitativă; $C_{21}H_{21}NOS$, MW 335,45 masă specifică 336 (M+1).

Prepararea 4. Se prepară compusul cu formula următoare:

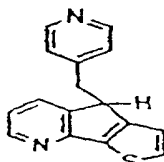
1215



Printr-o procedură analoagă la aceea descrisă în prepararea 1, și substituind metil-2-bromo-nicotinatul, poate fi obținut compusul din titlu.

Exemplul 10. Se prepară compusul cu formula următoare:

1220



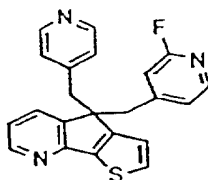
1225

4-(4-piridinilmetil)-4H-tieno[2',3':3,4]ciclopenta [1, 2-B]piridină.

Prin substituirea produsului din procedura 4 în preparările 2 și 3, compusul din titlu ($C_{16}H_{12}N_2S$) a fost obținut cu randament de 45%; p.t. 178...181°C.

Exemplul 11. Se prepară compusul cu formula următoare:

1230



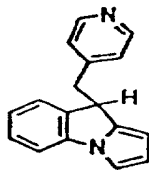
1235

4-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-4-(4-piridinilmetil)-4H-tieno[3',2':4,5]ciclopenta[1,2-B]piridină

Prin substituirea compusului din exemplului 10 ca materie primă în prepararea 3 și utilizând clorură de 2-fluoro-4-picolil, compusul din titlu ($C_{22}H_{16}FN_3S$) a fost obținut cu randament de 92%; p.t. 192...193°C.

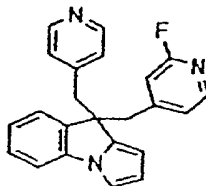
RO 115162 B1

Exemplul 12. Se prepară compusul având formula următoare: 1240



Utilizând 9H-pirol[1,2a]indol, care a fost preparat prin procedeul descris de Mazzola, V.J. et al.; J.Org.Chem., (1967) 32:486, în procedeul descris pentru exemplul 1 ar putea fi obținut produsul monopicolil dorit. 1245

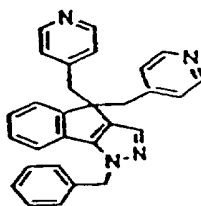
Exemplul 13. Se prepară compusul având formula următoare: 1250



9-[4-piridinilmetil]9-[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-9H-pirol[1,2-A]indol. 1255

Prin substituirea materiei prime din exemplul 12 pentru prepararea din exemplul 11, poate fi obținut compusul din titlu.

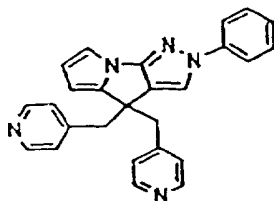
Exemplul 14. Se prepară compusul având formula următoare: 1260



1,4-dihidro-1-(fenilmetil)-4,4-bis(4-piridinilmetil)-indeno[1,2-C]pirazol 1265

O soluție de N-benzil pirazoinden (6,1 mmol) în 10 ml DMSO a fost adăugată prin picurare la un amestec de KO^tBu (1,44 g, 12,8 mmol) în 20 ml DMSO/Et₂O (1:1) la 100°C în timp ce se agită sub azot uscat. Amestecul a fost tratat prin picurare timp de 30 min cu o soluție de clorură de 4-picolil (fără bază) (14,6 mmol) în 30 ml Et₂O. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore și turnat în 100 ml apă. Amestecul a fost extras cu 100 ml Et₂O. Extractul a fost spălat cu apă și soluție de sare, uscat peste MgSO₄, filtrat și concentrat în vacuum până se obține o spumă (1,8 g). Spuma a fost supusă cromatografiei cu coloană pe silicagel utilizând CH₂Cl₂ ca fază mobilă. Frațiuni corespunzătoare au fost combinate și concentrate în vacuum. Reziduul a fost recristalizat din EtOAc/hexani pentru a rezulta compusul din titlu cu randament de 74%; p.t. 154 - 155°C; analiza calculată pentru C₂₉H₂₄N₄: C, 81,28; H, 5,65; N, 13,8. Găsit: C, 80,73; H, 5,77; N, 12,82. Masa specifică 429 (M+1). 1270

Exemplul 15. Se prepară compusul având formula următoare: 1280



2,4-dihidro-2-fenil-4,4-bis(4-piridinilmetil)-pirazolo[4,3-B]pirazololină 1285

La o soluție de 2,4-dihidro-2-fenilpirazolo [4,3-B]pirolizină (6,1 mmol) și 18-

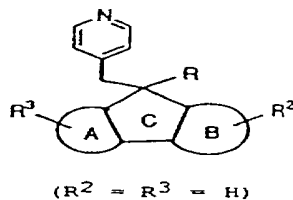
RO 115162 B1

1290 crown-6 (6,1 mmol) în tetrahidrofuran la 0°C a fost adăugată hexametildisilazidă de potasiu, urmată de clorură de 4-picolil (14,6 mmol, fără bază în toluen) și amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei în timpul nopții. Urmând operația extractivă normală și purificarea, compusul din titlu a fost izolat sub formă de solid într-un randament de 4%; p.t. 169...170°C; analiza calculată pentru C₂₆H₂₁N₅: C, 77,40; H, 5,25; N, 17,36; Găsit C, 77,01; H, 5,12; N, 17,18. Masa specifică m/e 404 (M+1).

1295 Prin utilizarea procedeelor ilustrate în exemplele de mai sus, au fost preparați compușii din tabelul 1.

Tabelul 1

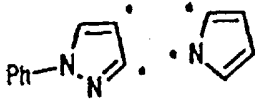

1300



1305


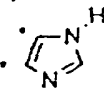
Ex	A	B	B	p.t.°C
1			H	91-93
	(Phe)	(2,3-Thi)		
2	Phe	2,3-Thi	-CH ₂ -3-CN-C ₆ H ₅	246-251
3	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₄ CN	136
4	Phe	2,3-Thi	-CH ₂ -CO ₂ Et	183-187
5	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₄ -OAc	186-190
6	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₄ -CONH ₂	187-190
7	Phe	2,3-Thi	-CH ₂ -2-F-(4-Pyr)	117-119
8	Phe	2,3-Thi	-CH ₂ -C ₆ H ₅	88-92
9	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₄ -OH	ulei
10		2,3-Thi	H	178-181
	(2,3-Pyz)			
11		2,3-Thi	-CH ₂ -2-F-4-Pyr	192-193
	(2,3-Pyz)			
12	Phe		H	
		(1,2-Pyr)		
13	Phe		-CH ₂ -2-F-4-Pyr	
		(1,2-Pyr)		
14	Phe		-CH ₂ -4-Pyz	154-155
		(N-Bn-4,5-Pyz)		

RO 115162 B1

15	Phe	 (1,2-Prr)	-CH ₂ -4-Pyr	169-170	
					1310
16	Phe	N-Ph- 4,5-Pyz	-CH ₂ -4-Pyr		
17	Phe	N-Ph- 4,5-Pyz	-CH ₂ -2-F-4-Pyr		1315
18	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et		
19	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et		
20	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et		1320
21	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₅ -CO ₂ Et		
22	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₂ -CN		
23	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₃ -CN		1325
24	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₆ -CN		
25	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₂ -OCOCH ₃		
26	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₃ -OCOCH ₃		
27	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₄ -OCOCH ₃		1330
28	Phe	2,3-Thi	-(CH ₂) ₅ -OCOCH ₃		
29	Phe	 (2,3-Fur)	H		1335
30	Phe	2,3-Fur	-CH ₂ -3-CN-C ₆ H ₅		
31	Phe	2,3-Fur	-(CH ₂) ₄ CN		
32	Phe	2,3-Fur	-CH ₂ -CO ₂ Et		1340
33	Phe	2,3-Fur	-(CH ₂) ₄ -OAc		
34	Phe	2,3-Fur	-(CH ₂) ₄ -CONH ₂		
35	Phe	2,3-Fur	-CH ₂ -2-F-(4-Pyr)		1345
36	Phe	2,3-Fur	-CH ₂ -C ₆ H ₅		
37	Phe	2,3-Fur	-(CH ₂) ₄ -OH		

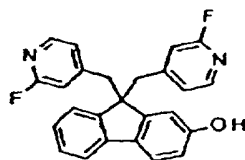
1350

RO 115162 B1

	38	Phe	2,3-Fur	-CH ₂ CH=CH-CO ₂ Et
	39	Phe	2,3-Fur	2-F-(4-Pyr)-CH ₂
1355	40	Phe	2,3-Fur	-CH ₂ CH=CH-CO ₂ Et
	41	Phe	2,3-Fur	-CH ₂ -2-F-4-Pyr
	42	Phe		H
			(1,5-Imi)	
1360	43	Phe	1,5-Imi	-CH ₂ -3-CN-C ₆ H ₅
	44	Phe	1,5-Imi	-(CH ₂) ₄ CN
	45	Phe	1,5-Imi	-CH ₂ -CO ₂ Et
	46	Phe	1,5-Imi	-(CH ₂) ₄ -OAc
1365	47	Phe		-(CH ₂) ₄ -CONH ₂
			(4,5-Imi)	
	48	Phe	4,5-Imi	-CH ₂ -2-F-(4-Pyr)
1370	49	Phe	4,5-Imi	-CH ₂ -C ₆ H ₅
	50	Phe	4,5-Imi	-(CH ₂) ₄ -OH
	51	Phe	4,5-Imi	-CH ₂ CH=CH-CO ₂ Et
	57	1,2-Pyr	4,5-Imi	-CH ₂ -2-F-4-Pyr
1375	58	1,2-Pyr	N-Bn-	-CH ₂ -2-F-4-Pyr
			4,5-Pyz	
	59	5,6-Pyr	N-Bn-	-CH ₂ -2-F-4-Pyr
			4,5-Pyz	
1380	60	1,2-Pyr	1-Bn-	-CH ₂ -2-F-4-Pyr
			2,3-Pyr	

Prin utilizarea procedeelor ilustrate în exemplele de mai sus, au fost preparați următorii compuși:

1385 **Exemplul 61.** Se prepară compusul cu formula următoare:

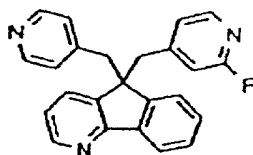


1390

9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-2-hidroxi-9H-fluorenă

P.t. 200-201°C. MS(NH₃/Cl)m/e 401(M+H); Analiza calculată pentru C₂₅H₁₈F₂N₂O.0,25 H₂O: C, 74,15; H, 4,61; N, 6,92; F, 9,38; găsit: C, 73,91; H, 5,10; N, 6,39; F, 8,94. Randament 49%.

1395 **Exemplul 62.** Se prepară compusul cu formula următoare:



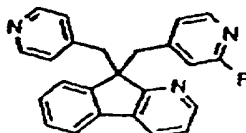
RO 115162 B1

5-(2-fluoro-4-piridinil)metil-5-(4-piridinilmetil)-5H-indeno[1,2-b]piridină

1400

P.t. 164-5°C. MS(NH₃/Cl)m/e 368(M+H). Analiză calculată pentru C₂₄H₁₈FN₃.
O,25H₂O:C, 77,50; H, 5,01; N, 11,30. Găsit: C, 77,63; H, 4,85; N, 11,20.
Randament 22%.

Exemplul 63. Se prepară compusul cu formula următoare:



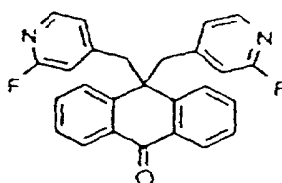
1405

5-(2-fluoro-4-piridinil)metil-5-(4-piridinilmetil)-5H-ineno[2,1-b]piridină

1410

P.t. 163-4°C. MS(NH₃/Cl)m/e 368(M+H). Analiza calculată pentru C₂₄H₁₈FN₃:
C, 78,44; H, 4,94; N, 11,11. Găsit: C, 78,10; H, 4,78; N, 11,36. Randament 22%.

Exemplul 64. Se prepară compusul cu formula următoare:

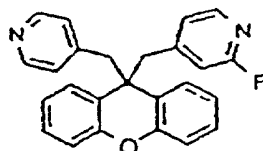


1415

10,10-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-9(1OH)-antracenenonă

P.t. 156...157°C. MS(NH₃/Cl) m/e 413(M+H). Analiza calculată pentru C₂₆H₁₈F₂N₂O. O,25 H₂O:C, 75,72; H, 4,40; N, 6,70; F, 9,21; găsit: C, 75,74 H, 4,38; N, 6,76; F, 9,27. Randament 44%.

Exemplul 65. Se prepară compusul cu formula următoare:

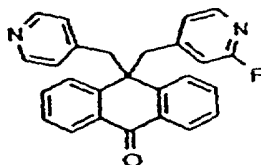


1425

9-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-9-(4-piridinilmetil)-9Hxantenă

P.t. 180-°C. MS(NH₃-Cl) m/e 383(M+H). Analiza calculată pentru C₂₅H₁₉FN₂O. O,25 H₂O: C, 77,60; H, 5,08; N, 7,24; găsit: C, 77,94; H, 4,97; N, 7,25; randament 3%.

Exemplul 66. Se prepară compusul cu formula următoare:



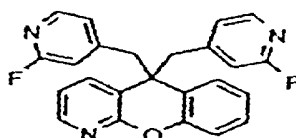
1435

9-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-9-(4-piridinilmetil)-9H-xantenă.

1440

P.t. 199...201°C. MS(NH₃-Cl) m/e 395 (M+H). Analiză calculată pentru C₂₆H₁₉FN₂O: C, 79,17; H, 4,86; N, 7,10; găsit: C, 78,84; H, 4,80; N, 7,13.
Randament 12%.

Exemplul 67. Se prepară compusul cu formula următoare:



1445

RO 115162 B1

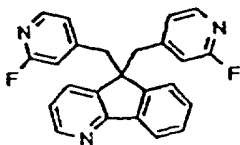
9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-4-azaxantenă

1450

P.t. 185...189°C. MS(NH₃-Cl) m/e 402 (M+H). Analiza calculată pentru C₂₄H₁₇N₃F₂O: C, 71,81; H, 4,27; N, 10,47; găsit: C, 71,50; H, 4,27; N, 10,47; găsit: C, 71,50; H, 4,25; N, 10,28. Randament 10%.

Exemplul 68. Se prepară compusul cu formula următoare:

1455



5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5H-indeno[1,2-b]

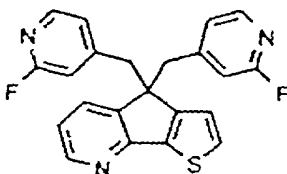
piridină

1460

P.t. 137-40°C. MS(Cl/NH₃) m/e 386 (M+H). Analiza calculată pentru C₂₄H₁₇N₃F₂: C, 74,79; H, 4,45; N, 10,90; F, 9,86; găsit: C, 74,39; H, 4,51; N, 10,91; F, 9,91. Randament 46%.

Exemplul 69. Se prepară compusul cu formula următoare:

1465



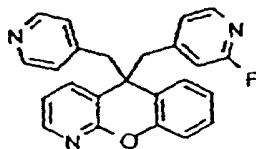
1470

4,4-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-4H-tieno[3',2':4,5] ciclopenta[1,2-b]piridină.

P.t. 157-9°C. MS(Cl/NH₃) m/e 392 (M+H). Analiza calculată pentru C₂₂H₁₅F₂N₃S: C, 67,50; H, 3,86; N, 10,73; S, 8,19; găsit: C, 67,11; H, 3,88; N, 10,69; S, 8,34. Randament 55%.

Exemplul 70. Se prepară compusul cu formula următoare:

1475



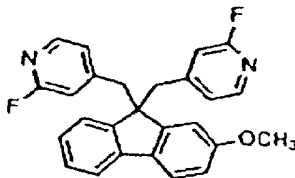
1480

9-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-9-(4-piridinilmetil)-4-azaxantenă

P.t. 206...208°C. MS(NH₃-Cl) m/e 384(M+H). Analiza calculată pentru C₂₄H₁₈FN₃O. 0,25 H₂O: C, 74,31; H, 4,81; N, 10,83; găsit: C, 74,17; H, 4,69; N, 10,67. Randament 12%.

Exemplul 71. Se prepară compusul cu formula următoare:

1485



1490

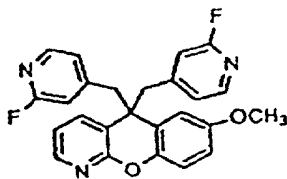
9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-2-metoxifluorenă

P.t. 143-146°C. MS(NH₃-Cl) m/e 415 (M+H). Analiza calculată pentru C₂₆H₂₀F₂N₂O: C, 75,35; H, 4,86; N, 6,76; găsit: C, 75,33; H, 4,78; N, 6,67. Randament 54%.

1495

RO 115162 B1

Exemplul 72. Se prepară compusul cu formula următoare:



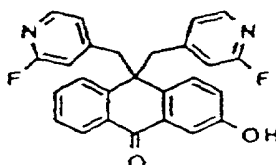
1500

9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-7-metoxi-4-azaxantenă.

P.t. 196-197°C. MS(NH₃-Cl) m/e 432(M+H). Analiza calculată pentru C₂₅H₁₉F₂N₃O₂: C, 69,60; H, 4,44; N, 9,74; găsit: C, 69,55; H, 4,37; N, 9,74. Proportție 8%.

1505

Exemplul 73. Se prepară compusul cu formula următoare:



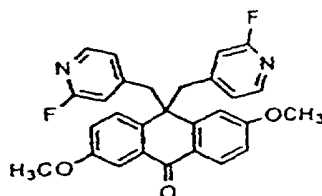
1510

10,10-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-3-hidroxi-9(10H)antracenonă

P.t. 219...221°C. MS(NH₃-Cl) m/e 429(M+H). Analiza calculată pentru C₂₆H₁₈F₂N₂O₂: C, 72,89; H, 4,23; N, 6,54; găsit: C, 72,97; H, 4,19; N, 6,48. Randament 26 %.

1515

Exemplul 74. Se prepară compusul cu formula următoare:



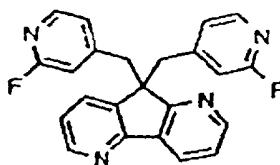
1520

10,10-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-2,6-dimetoxi-9(10H)antracenonă.

P.t. 151-2°C. MS (Cl/NH₃) m/e 473(M+H). Analiza calculată pentru C₂₈H₂₂F₂N₂O₂: C, 71,17; H, 4,69; N, 5,93; F, 8,04; găsit: C, 70,76; H, 4,86; N, 5,90; F, 7,91. Randament 12%.

1525

Exemplul 75. Se prepară compusul cu formula următoare:



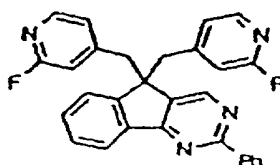
1530

9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-ciclopenta[1,2-b:3,4-b']dipiridină.

P.t. 134-5°C. MS (Cl/NH₃) m/e 387(M+H). Analiza calculată pentru C₂₃H₁₆F₂N₄: C, 71,49; H, 4,17; N, 14,50; F, 9,83; găsit: C, 71,08; H, 4,00; N, 14,29; F, 9,96. Randament 27%.

1535

Exemplul 76. Se prepară compusul cu formula următoare:



1540

5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-2-fenil-5H-indeno[1,2-d]pirimidină.

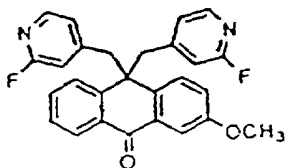
P.t. 213-5°C. MS (Cl/NH₃) m/e(M+H). Analiza calculată pentru C₂₉H₂₀F₂N₄: C,

RO 115162 B1

1545 75,31; H, 4,36; N, 12,11; F, 8,22; găsit: C, 74,98; H, 4,31; N, 12,01; F, 8,36.
Randament 30%.

Exemplul 77. Se prepară compusul cu formula următoare:

1550



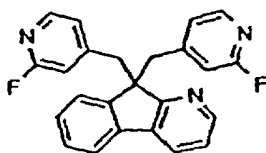
10,10-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-3-metoksi-9(10H)-antracennă.

1555

P.t. 155-7°C. MS(Cl/NH₃) m/e 443(M+H). Analiza calculată pentru C₂₇H₂₀F₂N₂O₂: C, 73,29; H, 4,56; N, 6,33; F, 8,59; găsit: C, 72,90; H, 4,54; N, 6,24; F, 8,55. Randament 27%.

Exemplul 78. Se prepară compusul cu formula următoare:

1560



9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-9H-indeno-[2,1-b]

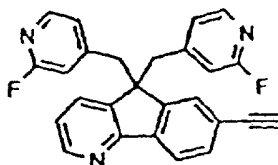
piridină

1565

P.t. 128-30°C. MS(Cl/NH₃) m/e 386(M+H). Analiza calculată pentru C₂₄H₁₇F₂N₃: C, 74,79; H, 4,45; N, 10,90; F, 9,86; găsit: C, 74,50; H, 4,24; N, 10,75; F, 9,87. Randament 35%.

Exemplul 79. Se prepară compusul cu formula următoare:

1570



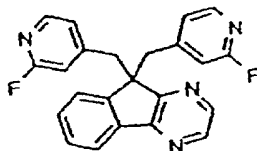
5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-7-(etinil)-5H-indeno-[1,2-b]piridină.

1575

P.t. 139-40°C. MS(Cl/NH₃) m/e 410(M+H). Analiza calculată pentru C₂₆H₁₇F₂N₃: C, 76,27; H, 4,19; N, 10,26; F, 9,28; găsit: C, 75,95; H, 4,14; N, 10,09; F, 9,18. Randament 43%.

Exemplul 80. Se prepară compusul cu formula următoare:

1580



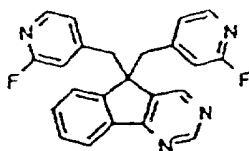
9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-9H-indeno-[1,2-b]pirazină.

1585

P.t. 119-20°C. MS(Cl/NH₃) m/e 387(M+H). Analiza calculată pentru C₂₃H₁₆F₂N₂: C, 71,49; H, 4,17; N, 14,50; F, 9,83; găsit: C, 71,28; H, 4,12; N, 14,47; F, 9,73. Randament 68%.

Exemplul 81. Se prepară compusul cu formula următoare:

1590

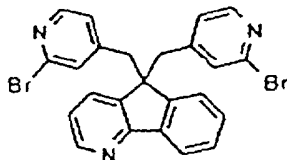


RO 115162 B1

5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5H-indeno-[1,2-d] pirimidină.

P.t. 171-4°C. MS(Cl/NH₃) m/e 387 (M+H). Analiza calculată pentru C₂₃H₁₆F₂N₄: C, 71,49; H, 4,17; N, 14,50; F, 9,83; găsit: C, 71,30; H, 4,09; N, 14,40; F, 9,96. Randament 64%. 1595

Exemplul 82. Se prepară compusul cu formula următoare:

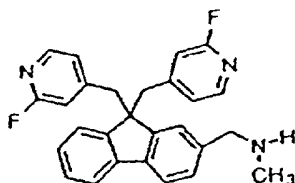


1600

5,5-bis((2-bromo-4-piridinil)metil)-5H-indeno[1,2-b]piridină

P.t. 190°C. MS(Cl/NH₃) m/E 508(M+H). Analiza calculată pentru C₂₄H₁₇Br₂N₃: C, 56,83; H, 3,38; N, 8,28; Br, 31,51; găsit: C, 57,20; H, 3,43; N, 8,20; Br, 31,12. Randament 63%. 1605

Exemplul 83. Se prepară compusul cu formula următoare:

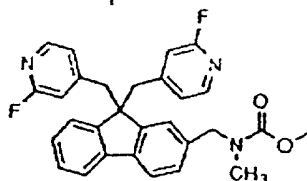


1610

9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-2-((N-metilamino)metil)fluorenă.

P.t. 130-4°C. MS (Cl/NH₃) m/e 428(M+H). Randament 92%. 1615

Exemplul 84. Se prepară compusul cu formula următoare:

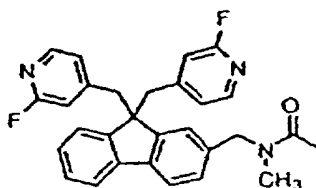


1620

9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-2-((N-metil-Nmetoxicarbonilamino)metil)fluorenă

Este un ulei. MS(Cl/NH₃) m/e 486(M+H). Analiza calculată pentru C₂₉H₂₅F₂N₃O₂·0,5H₂O: C, 70,43; H, 5,30; N, 8,50; găsit C, 70,65; H, 5,08; N, 8,53. Randament 5%. 1625

Exemplul 85. Se prepară compusul cu formula următoare:

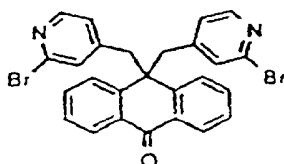


1630

9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-2-((N-metil-N-acetilamino)metil)fluorenă.

P.t. 136-7°C. MS(Cl/NH₃) m/e 470(M+H). Analiza calculată pentru: C₂₉H₂₅F₂N₃O·0,25H₂O: C, 73,48; H, 5,42; N, 8,86; găsit: C, 73,30; H, 5,34; N, 8,67. Randament 79%. 1635

Exemplul 86. Se prepară compusul cu formula următoare:



1640

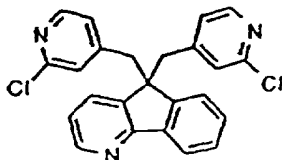
RO 115162 B1

10,10-bis((2-bromo-4-piridinil)metil)-9(10H)-antracenonă.

1645 P.t. 182-3°C. MS(Cl/NH₃) m/e 535(M+H). Analiza calculată pentru C₂₄H₁₈Br₂N₂O: C, 58,45; H, 3,40; N, 5,24; Br, 29,91; găsit: C, 58,69; H, 3,26; N, 5,22; Br, 29,68. Randament 54%.

Exemplul 87. Se prepară compusul cu formula următoare:

1650



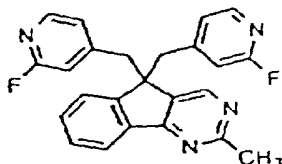
5,5-bis((2-cloro-4-piridinil)metil)-5H-indeno-[1,2-b]

1655 piridină.

P.t. 188-90°C MS(Cl/NH₃) m/e 418(M+H). Analiza calculată pentru C₂₄H₁₇Cl₂N₃: C, 68,91; H, 4,10; N, 10,04; Cl, 16,95; găsit: C, 68,70; H, 3,99; N, 9,95; Cl, 16,76. Proportie 48%.

Exemplul 88. Se prepară compusul cu formula următoare:

1660



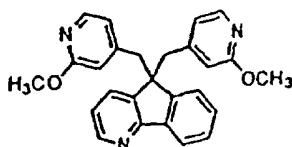
1665

5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-2-metil-5H-indeno[1,2-d]pirimidină.

P.t. 114-5°C. MS(Cl/NH₃) m/e 401(M+H). Analiza calculată pentru C₂₄H₁₈F₂N₄: C, 71,99; H, 4,53; N, 13,99; F, 9,49; găsit: C, 71,88; H, 4,52; N, 13; F, 9,87. Proportie 31%.

Exemplul 89. Se prepară compusul cu formula următoare:

1670



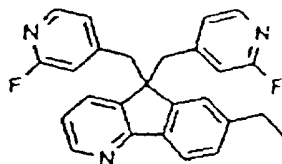
1675

5,5-bis((2-metoxi-4-piridinil)metil)-5H-indeno-[1,2-b]piridină.

P.t. 138-40°C. MS(Cl/NH₃) m/e 410(M+H). Analiza calculată pentru C₂₆H₂₃N₃O₂: C, 76,26; H, 5,66; N, 10,26; găsit: C, 75,84; H, 5,54; N, 10,14. Randament 50%.

Exemplul 90. Se prepară compusul cu formula următoare:

1680



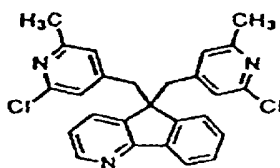
1685

5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-7-(etil)-5H-indeno-[1,2-b]piridină.

Este un ulei. MS(Cl/NH₃) m/e 414(N+H). Analiza calculată pentru C₂₆H₂₁F₂N₃: C, 75,53; H, 5,12; N, 10,16; găsit: C, 75; H, 5,36; N, 9,95. Randament 90%.

RO 115162 B1

Exemplul 91. Se prepară compusul cu formula următoare:



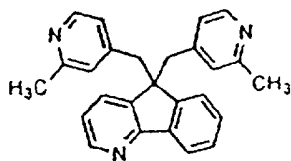
1690

5,5-bis((2-cloro-6-metil-4-piridinil)metil)-5H-indeno-[1,2-b]piridină.

1695

P.t. 159-60°C. MS(Cl/NH₃)m/e446(M+H). Analiza calculată pentru C₂₆H₂₁Cl₂N₃: C, 69,96; 4,74; 4,68; N, 9,41; Cl, 15,88; găsit: C, 70,00; 4,74; N, 9,31; Cl, 15,82. Randament 14%.

Exemplul 92. Se prepară compusul cu formula următoare:



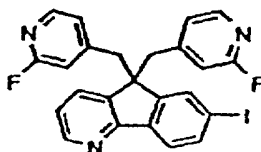
1700

5,5-bis((2-metil-4-piridinil)metil)-5H-indeno[1,2-b]piridină.

1705

P.t. 177-9°C. MS(Cl/NH₃) m/e 378(M+H). Analiza calculată pentru C₂₆H₂₃N₃: C, 82,73; H, 6,14; N, 11,13; găsit: C, 82,54; H, 6,12; N, 11,10. Randament 90%.

Exemplul 93. Se prepară compusul cu formula următoare:



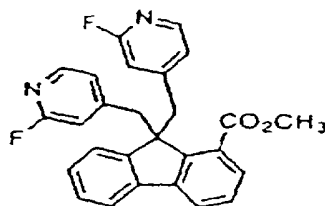
1710

5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-7-(iod)-5H-indeno-[1,2-b]piridină.

1715

P.t. 158-61°C. MS(Cl/NH₃) m/e 512(M+H). Analiza calculată pentru C₂₄H₁₆F₂IN₃: C, 56,38; H, 3,15; F, 7,43; N, 8,22; găsit: C, 56,83; H, 3,17; F, 7,58; N, 8,17. Randament 25%.

Exemplul 94. Se prepară compusul cu formula următoare:



1720

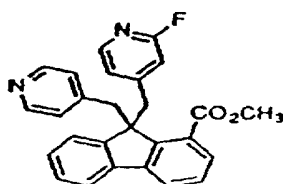
9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-9H-fluorenă-1-acid carboxilic, metil ester.

1725

P.t. 126...127°C. MS(NH₃/Cl) m/e 443(M+H). Analiza calculată pentru C₂₇H₂₀F₂N₂O₂: C, 73,29; H, 4,56; N, 6,33; F, 8,59; găsit: C, 72,99; H, 4,56; N, 6,24; F, 8,59. Randament 49%.

Exemplul 95. Se prepară compusul cu formula următoare:

1730



1735

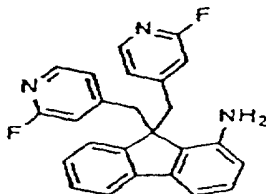
RO 115162 B1

9-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-9-(4-piridinilmetil)-9Hfluorenă-1-acid carboxilic, metil ester, racemic.

1740 P.t. 144-6°C. MS(NH₃/Cl) m/e 425(M+H). Analiza calculată pentru C₂₇H₂₁FN₂O₂.0,25 H₂O: C, 75,60; H, 5,05; N, 6,53; F, 4,43; găsit: C, 75,69; H, 4,85; N, 6,42; F, 4,26. Randament 55%.

Exemplul 96. Se prepară compusul cu formula următoare:

1745

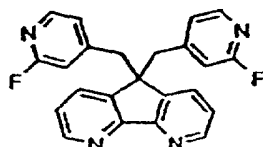


9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-9H-fluoren-1-amină.

1750 P.t. 182-4°C. MS(NH₃/Cl) m/e 400(M+H). Analiza calculată pentru C₂₅H₁₉F₂N₃.0,25 H₂O: C, 74,34; H, 4,87; N, 10,40; F, 9,41; găsit: C, 74,43; H, 4,68; N, 10,37; F, 9,39. Randament 25%.

Exemplul 97. Se prepară compusul cu formula următoare:

1755

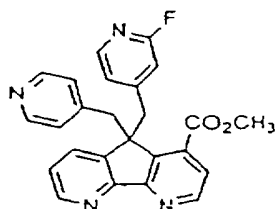


5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină.

1760 P.t. 239...241°C. MS(NH₃/Cl) m/e 387(M+H). Analiza calculată pentru C₂₃H₁₆F₂N₄.0,25 H₂O: C, 70,67; H, 4,25; N, 14,33; F, 9,72; găsit: C, 70,95; H, 4,05; N, 14,24; F, 9,37. Randament 44%.

Exemplul 98. Se prepară compusul cu formula următoare:

1765



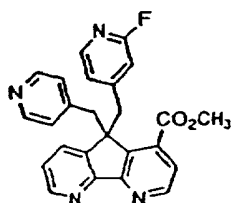
(racemic)

1770 5-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5-(4-piridinilmetil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină-4-acid carboxilic, metil ester, clorhidrat sare (racemic)

1775 P.t. 181-9°C. MS(NH₃-Cl) m/e 427(M+H). Analiza calculată pentru C₂₅H₁₉FN₄O₂.2HCl.H₂O: C, 58,04; H, 4,48; N, 10,83; Cl, 13,70; găsit: C, 58,45; H, 4,30; N, 10,76; Cl, 13,73. Randament 79%.

Exemplul 99. Se prepară compusul cu formula următoare:

1780



(-) isomer

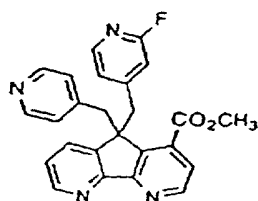
5-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5-(4-piridinilmetil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină-4-acid carboxilic, metil ester, clorhidrat sare, (-)-izomer.

1785 P.t. higroscopic [α]_D²⁵ = -14,95°C (c=0,6, CHCl₃). MS NH₃Cl) m/e 427 (M+H).

RO 115162 B1

Analiza calculată pentru $C_{25}H_{19}FN_4O_2 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$: C, 63,63; H, 4,49; N, 11,87; Cl, 7,51; găsit: C, 63,47; H, 4,06; N, 11,73; Cl, 7,26. Randament 73%.

Exemplul 100. Se prepară compusul cu formula următoare:



(+) isomer

1790

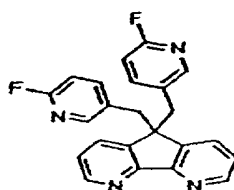
5-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5-(4-piridinilmetil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină-4-acid carboxilic, metil ester clorhidrat sare, (+)-izomer

P.t. higroscopic $[\alpha]_D^{25} = +14,29^\circ C$ ($c=0,6$, $CHCl_3$). MS(NH_3Cl) m/e 427(M+H). Analiza calculată pentru $C_{25}H_{19}FN_4O_2 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$: C, 63,63; H, 4,49; N, 11,87; Cl, 7,51; găsit: C, 63,60; H, 4,03; N, 11,80; Cl, 7,01. Randament 90%.

1795

1800

Exemplul 101. Se prepară compusul cu formula următoare:



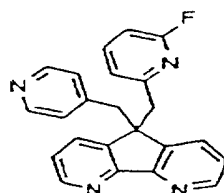
1805

5-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5-(4-piridinilmetil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină-4-acid carboxilic, metil ester, clorhidrat sare (+)-izomer.

P.t. 237-238°C. MS(NH_3Cl)m/e387(M+H). Analiza calculată pentru $C_{23}H_{16}N_4F_2 \cdot O,25H_2O$: C, 70,67; H, 4,25; N, 14,33; F, 9,72; găsit: C, 70,81; H, 4,08; N, 14,26; F, 9,70. Randament 88%.

1810

Exemplul 102. Se prepară compusul cu formula următoare:



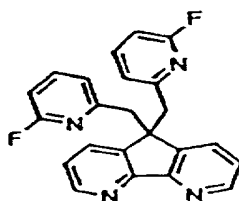
1815

5-((6-Fluoro-2-piridinil)metil)-5-(4-piridinilmetil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină

P.t. 180...182°C. MS(NH_3Cl) m/e 369(M+H). Analiza calculată pentru $C_{23}H_{17}N_4F \cdot O,25H_2O$: C, 74,08; H, 4,73; N, 15,02; F, 5,09; găsit: C, 73,94; N, 4,53; N, 14,93; F, 4,84. Randament 81%.

1825

Exemplul 103. Se prepară compusul cu formula următoare:



1830

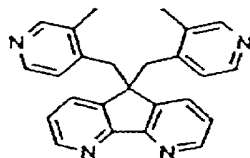
RO 115162 B1

5,5-bis((6-fluoro-2-piridinil)metil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină

1835 P.t. 221...225°C. MS(NH₃-Cl) m/e 387(M+H). Analiza calculată pentru C₂₃H₁₆N₄F₂·O,33H₂O: C, 70,40; H, 4,28; N, 14,28; F, 9,68; găsit: C, 70,71; H, 4,04; N, 14,30; F, 9,53. Randament 81%.

Exemplul 104. Se prepară compusul cu formula următoare:

1840



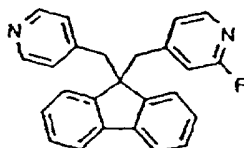
5,5-bis((3-metil-4-piridinil)metil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină, triclohidrat sare

1845

P.t. 301°C(dec).MS(NH₃-Cl) m/e 379(M+H). Analiza calculată pentru C₂₅H₂₂N₄·3HCl·2H₂O: C, 57,32; H, 5,58; N, 10,69; Cl, 20,30; găsit: C, 57,68; H, 5,41; N, 9,96; Cl, 20,76. Randament 71%.

Exemplul 105. Se prepară compusul cu formula următoare:

1850



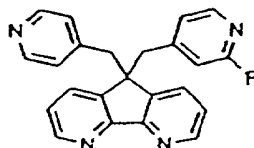
1855

2-fluoro-4-((9-(4-piridinilmetil)-9H-fluoren-9-il)piridină, clorhidrat sare

P.t. >220°C.MS(Cl/NH₂) m/e 386(M+H). Analiza calculată pentru C₂₅H₂₁N₂F·1,2HCl·0,5H₂O: C, 71,63; H, 5,10; N, 6,68; F, 4,53; Cl, 10,15; găsit: C, 71,40; H, 4,86; N, 6,54; F, 4,14; Cl, 10,55. Randament 13%.

Exemplul 106. Se prepară compusul cu formula următoare:

1860



1865

5-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5-(4-piridinilmetil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiiridină

P.t. 228-230°C. MS(Cl/NH₃) m/e 369(M+H). Analiza calculată pentru C₂₃H₁₇FN₄·O,25H₂O:C, 74,08; H, 4,73; N, 15,02; găsit: C, 74,25; H, 4,53; N, 15,11. Randament 69%.

1870

Exemplul 107. Se prepară compusul cu formula următoare:

1875

5,5-bis(2-fluoropiridină-4-ilmetil)tioxantenă-10,10-dioxid

Un amestec de tioxantenă -10,10-dioxid (1,00 g, 4,3 mmol), 4-clorometil-2-fluoropiridină (1,45 g, 9,6 mmol), clorură de benziltriethyl amoniu (90 mg, 0,4 mmol), și NaOH 50% soluție (2,5 ml) în toluen (60ml) s-a agitat la 50...60°C (temperatura internă) timp de 18 h. După ce a fost răcit la temperatura ambiantă, amestecul de reacție s-a turnat peste apă (100ml) și s-a extras de trei ori cu acetat de etil.

1880

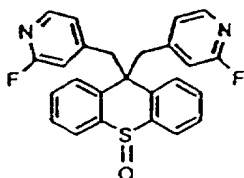
RO 115162 B1

Straturile organice combinate au fost uscate peste $MgSO_4$, filtrate și concentrate în vacuum. Cromatografia cu coloană (eter:hexani 1:1) a indicat produsul din titlu (0,68 g, Rf 0,2) p.t.>200°C;

RMN(300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,3(d,2H,J=7), 7,9(d,2H,J=7), 7,6 (t,2H,J=7), 1885 7,45(t,2H,J=7), 7,25(d,2H,J=7), 6,45-6,35 (m,2H), 6,2(s,2H), 3,8(s,4H);

CI-HRMS: calculat pentru $C_{25}H_{18}F_2N_2O_2S$: 449,1135(M+H); găsit: 449,1150.

Exemplul 108. Se prepară compusul cu formula următoare:



1890

5,5-bis-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)tioxantenă-10-oxid

1895

Un amestec de tioxantenă-10-oxid (1,00 g, 4,7 mmol), 4-clorometil-2-fluoropiridină (1,73 g, 10,3 mmol), clorură de benziltriethyl amoniu (90 mg, 0,4 mmol), și NaOH 50% soluție (2,5 ml) în toluen (60 ml) s-a agitat la 50...60°C (temperatură internă) timp de 18 h. După ce s-a răcit la temperatura ambiantă, amestecul de

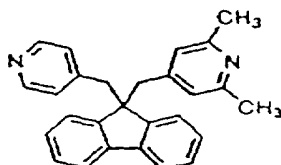
reacție a fost turnat peste apă (100 ml) și extras de trei ori cu acetat de etil. Stra-

turile organice combinate au fost uscate peste $MgSO_4$, filtrate și concentrate în vacuum. Cromatografia cu coloană (eter:hexani 2:1), urmată de preparativul TLC, a

indicat produsul din titlu (conținând și 5,5 -bis-(2-fluoropiridină-4-ilmetil)-tioxantenă-10,10-dioxid) (0,12 g, Rf 0,1): p.t. >200°C; RMN(300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,3(d,1H,J=7), 8,2(d,2H,J=7), 7,9(d, 1H,J=7), 7,85(d,2H,J=7), 7,6(t,2H,J=7), 1900 7,5(t,1H,J=7), 7,45(t,1H,J=7), 7,35(t,2H,J=7), 7,25(d,1H,J=7), 7,15 (d,2H,J=7), 1905 6,45-6,35(m,2H), 6,2(s,2H), 3,9(s,2H), 3,8(s,2H), 3,15(s,2H);

CI-MS: 433(M+H).

Exemplul 109. Se prepară compusul cu formula următoare:



1910

2,6-dimetil-4-((9-(4-piridinilmetil)-9H-fluorenă-9-ilmetil)diclorhidrat sare

1915

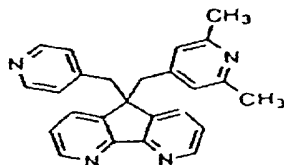
P.t. 180°C, MS(Cl/NH_3) m/e 372(M+H pentru bază liberă).

1H RMN(300MHz, $CDCl_3$): δ : 8,05(d,2H), 7,45(d,2H), 7,38(d,2H), 7,30(m,4H), 6,45(d,2H), 6,20(s,2H), 3,40(s,2H), 3,25(s,2H),

2,20(s,6H). Randament 91% (pentru bază liberă).

Exemplul 110. Se prepară compusul cu formula următoare:

1920



1925

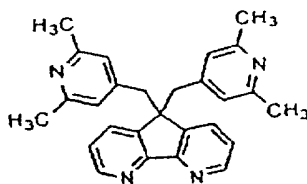
5-((2,6-dimetil-4-piridinil)metil)-5-(4-piridinilmetil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină

P.t. 240°C. MS(Cl/NH_3) m/e 378(M+H). Analiza calculată pentru $C_{25}H_{22}N_4 \cdot 0,25H_2O$: C, 78,40; H, 5,92; N, 14,63; găsit: C, 78,05; H, 5,58; N, 14,32. Randament 73%.

1930

RO 115162 B1

Exemplul 111. Se prepară compusul cu formula următoare:



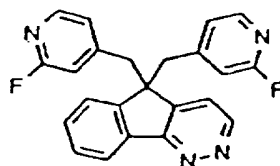
1935

5,5-bis((2,6-dimetil-4-piridinil)metil)-5H-ciclopeta [2,1-b:3,4-b']dipiridină, E-2-butendiaot sare

1940

P.t. 98..101°C(dec.). MS(NH₃-Cl)m/e 407(M+H). Analiza calculată pentru C₂₇H₂₆N₄.C₄H₄O₄: C, 67,74; H, 6,05; N, 10,19; găsit: C, 67,64; H, 6,48; N, 8,71. Randament 50%.

Exemplul 112. Se prepară compusul cu formula următoare:



1945

5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5H-indeno[1,2-c]piridazină

1950

P.t. 229-20°C.(dec.). MS(Cl/NH₃) m/e 367(M+H), 278(M+H-C₆H₄NF) 169 (M+H)-2(C₆H₄NF); Analiza calculată pentru C₂₃H₁₆F₂N₄:C, 71,49; H, 4,17; F, 9,83; N, 14,50; găsit: C, 71,21; H, 4,13; F, 9,80; N, 14,45. Randament 22%.

Deși această descriere de invenție a detaliat prepararea unor compuși ce conduc la obținerea unor medicamente, cu efecte îmbunătățite, nu poate fi limitată la acestea.

1955

Diferiți compuși echivalenți, schimbări sau modificări care pot fi făcute de un specialist în domeniu fără să se îndepărteze de conceptul și scopul acestei invenții, astfel de îmbunătățiri echivalente sunt parte a acestei invenții.

Testarea compusilor conform invenției

1960

Derivații cu formula generală (I) au activitate de eliberare de neurotransmițător și sunt eficienți în diminuarea întreruperii cauzate memoriei. Astfel că, acești compuși conform prezentei invenții au utilizare în tratamentul tulburărilor de cunoaștere și/sau deficitelor funcției neurologice și/sau tulburărilor de stare (dispoziție) și mentale la pacienții suferind de tulburări ale sistemului nervos, cum ar fi maladia Alzheimer, maladia Parkinson, demența senilă, demența multi-infarct, maladia Huntington, întârzierea mentală, Miastenia Gravis etc.

1965

Activitățile de eliberare a neurotransmițătorului ale compusilor conform acestei invenții au fost determinate utilizând proceduri de analiză biochimică standard, de exemplu, analiza de eliberare (producere) a neurotransmițătorului așa cum este descris mai jos. Abilitatea compusilor conform prezentei invenții de a fi eficienți în diminuarea întreruperii memoriei este demonstrată în procedurile de analiză standard de stare, de exemplu, modelul de amnezie indusă de hipoxia de evitare pasivă (PA) la șobolan așa cum este descris mai jos.

1970

Analiza eliberării (producerii) de neurotransmițători

1975

Activitățile de eliberare (producere) de neurotransmițător (Ach) ale compusilor conform acestei invenții au fost determinate prin analiza așa cum este descrisă de Nikolson, et al., *Cercetarea Dezvoltării Medicamentelor*, (1990) 19:285-300, o modificare a procedurii descrise de Mulder, et. al., *Brain Res.*,(1974) 70:372.

S-au utilizat șobolanii Wistar masculi (Charles River) cântărind 175...200 grame. Șobolanii au fost decapitați și creierile au fost disecate imediat. Bucăți

RO 115162 B1

(0,3 mm grosime) din cortexul parietal au fost preparate (aproximativ 100 mg greutate umedă) și au fost incubate în 10 ml mediu de KrebsRinger (KR) conținând NaCl (116 mM), KCl (3 mM), CaCl₂ (1,3 mM), MgCl₂ (1,2 mM), KH₂PO₄ (1,2 mM), Na₂SO₄ (1,2 mM), NaHCO₃ (25,0 mM), și glucoză (11,0 mM), la care s-au adăugat 10 u Ci ³H-colină (activitate specifică aproximativ 35 Ci/mM; NEN) și 10 mM colină netitrată (neetichetată) pentru a rezulta o concentrație finală de un micromol. Preparările de creier au fost incubate timp de 30 min la 37°C sub un curent (circulație) regulat de 95%O₂/5%CO₂. În aceste condiții, o parte de colină radioactivă obținută prin preparare a fost convertită în acetilcolină (ACh) prin terminații le nervului colinergic înmagazinate în veziculele sinaptice și eliberată în timpul depolarizării prin mediul conținând mulți ioni de potasiu (K⁺).

După etichetarea depozitelor ACh, bucățile au fost spălate de trei ori cu mediu KR neradioactiv și transferate la un aparat de superfuziune pentru a măsura efectele medicamentului asupra eliberării (producerii) de ACh. Acest aparat de superfuziune constă din 10 coloane din sticlă termostatare cu diametrul de 5 mm, care au fost prevăzute cu filtre din fibre de sticlă GF/F pentru a susține aceste bucăți (aproximativ 10 mg țesut/coloană).

Superfuziunea s-a efectuat în mediul -KR (0,3 ml/min) conținând 10 mM hemicolină-3(HC-3). HC-3 previne reluarea colinei formate în timpul superfuziunii din fosfolipide și ACh eliberată, care ar putea fi convertită în ACh neetichetată și eliberată de preferință la ACh preformată etichetată. Mediul a fost alimentat de o pompă peristaltică cu 25-canale (Ismatec de Brinkman) și încăzit la 37°C într-o bobină de oțel inoxidabil termostatată înainte de a intra în coloana de superfuziune. Fiecare coloană a fost prevăzută cu o supapă cu 4-căi (instrumente Beckmann) care permite schimbarea rapidă de la inferior la superior a mediului -K⁺/KR- și cu două supape cu 3 căi și 10 canale care au fost utilizate să schimbe de la situația fără medicament la situația cu medicament și a mediului -K⁺/KR- de la inferior la superior. După 15 min de spălare a radioactivității fixate nespecific, a fost inițiată colectarea de patru minute a fracțiunilor. După trei colectări de patru minute, mediul original a fost schimbat cu un mediu -KR, în care concentrația de KCl a fost mărită la 25 mM (mediul K⁺ superior) (S₁). Stimularea indusă de depolarizare a eliberării (producerii) de către mediul -K⁺/KR superior a durat 4 min. Mediul -K⁺/KR inferior și superior fără medicament a fost apoi substituit de mediul -K⁺/KR inferior și superior conținând medicament și vehicul, și superfuziunea a fost continuată pentru trei colectări de 4 min cu mediul -K⁺/KR inferior, o colectare de 4 min cu mediul -K⁺/KR superior (S₂) și două colectări de 4 min cu mediul K⁺/KR inferior.

Medicamentul a fost adăugat mediului prin diluții de 100 ramificații ale concentrațiilor de medicament corespunzătoare (în soluție sărată 0,9%) cu oricare din mediul K⁺/KR inferior sau superior. Pentru comparație s-a utilizat asemenea lino-piridina.

Toate fracțiunile superfuziunii au fost colectate în fiole de numărare a scintilațiilor în lichid. După superfuziune bucățile au fost îndepărtate din coloanele de superfuziune și extrase cu 1,0 ml de 0,1N HCl. Un fluid de măsurare a scintilațiilor în lichid (NEN) a fost adăugat la fracțiunile de superfuziune și extracte, și probele au fost măsurate într-un contor de scintilație în lichid Packard Tricarb. Nici o corecție nu a fost făcută pentru stingere.

Raportul S₂/S₁ (comparat cu datele de control în care nu a fost prezent nici un medicament în timpul S₂) a fost o măsurare a abilității medicamentului de a intensifica sau a atenua eliberarea (producerea) acetilcolinei induse de stimulus.

RO 115162 B1

2030 Compușii reprezentativi conform acestei invenții au fost testați în analiza de producere a neurotransmițătorului și s-a constatat a fi eficienți în determinarea eliberării de neurotransmițători indusă de medicament.

Rezultatele exprimate ca procente ale măririi eliberării (producerii) de medicament, sunt redade în tabelul 2 de mai jos.

Amnezia indusă de hipoxia (PA) de evitare pasivă la șobolani

2035 Șobolani masculi CD liberi, cântărind între 165...210 grame, au fost introduși într-un aparat PA utilizând următoarea procedură: șobolanii au fost plasați în partea clară a camerei cu două compartimente și lăsați 90 sec să intre în compartimentul întunecat. La zece secunde după intrarea în camera întunecată, a fost aplicat un șoc (1,0 mA) la picior timp de 3 sec pe baza-grătar urmat de o întârziere de 10 sec, și

2040 apoi s-a aplicat un alt șoc 1a picior de 3 sec. Retențiile au fost testate 4h mai târziu. Șobolanii au fost lăsați 300 sec. să intre în compartimentul întunecat; s-a măsurat timpul. Întreruperea de memorie a fost indusă prin expunerea șobolanilor la un amestec gazos constând 6,5% oxigen suplimentat cu azot timp de 30 min înainte de antrenarea de evitare pasivă. Dozele compusului de testat au fost administrate (0,1 ml/100g,SC) raportat 1a timpul antrenării PA.

2045 Compușii reprezentativi conform acestei invenții au fost testați în modelul de amnezie indusă de hipoxia (PA) de evitare pasivă la șobolani și s-au găsit a fi eficienți în diminuarea intreruperii memoriei cauzată de hipoxie (semnificativ diferită de vehicul, utilizând un Mann-Whitney U Test). Rezultatele, latențele de retenție mediană sunt prezentate în tabelul 2 și tabelul 3 de mai jos.

Pocedura de microdializă

2055 Șobolanii Wistar masculi sunt anesteziati și canule de ghidare au fost implantate stereotaxical în creier la nivelul hipocampusului dorsal. Urmând o perioadă minimă de recuperare de 72 h, sondele de dializă (0,5 mm diametru, lungime de 4,0 mm, de la BAS) au fost introduse în hipocampus prin canule de ghidare. Sondele sunt perfuzate la o rată de 2 μ l/min cu fluid cerebrospinal artificial conținând 100 μ l sulfat de fizostigmină (un inhibitor colinăstearază). Șobolanii au fost lăsați să se aclimatizeze timp de 2 h înainte de colectarea probelor. Probele dializate sunt colectate la fiecare 20 min (40 μ l) și injectate imediat pe un cromatograf cu lichid de înaltă performanță echipat pentru detectarea electrochimică (HPLC-EC) a acetilcolinei (ACh). Urmând colectarea a 3 probe de pe linia de bază, medicamentele sau controlul cu vehicul sunt administrate în 0,01 ml/g greutate de corp și probele dializate sunt colectate timp de încă 3 h. Înălțimile maximei ACh a celor trei probe anterior administrării medicamentului sunt însumate pentru a determina nivelele ACh ale liniei de bază. Înălțimile maximei ACh după administrarea medicamentului sunt măsurate și utilizate pentru determinarea schimbării procentului peste nivelele ACh de pe linia de bază. La sfârșitul experimentelor, locul sondelor este verificat histologic.

Analiză HPLC-EC ACh

2070 ACh este preparată prin cromatografia cu fază inversă (Hamilton PRP-1 coloană 150x4,5 mm) și transformată în acetat, betaină și peroxid de hidrogen pe o coloană de reactor cu enzimă, imobilizată (BAS). Peroxidul de hidrogen este apoi detectat electrochimic. Faza mobilă pentru cromatografie constă din 0,2 M Na_2HPO_4 , 0,1 mM EDTA, 0,5 mM SOS, 0,9 mM TMA.Cl, cu pH-ul reglat la 8,0 cu acid fosforic și 50 ml Kathon CG(ESA) adăugate la fiecare litru de fază mobilă pentru a întârzia creșterea bacteriană.

Rezultate

Fig. A și B ilustrează efectele substituiri fluorinei la grupele pendinte ale seriilor

RO 115162 B1

de mijloc de antronă și azafluorenă în funcție de abilitatea compușilor de a mări nivelul de ACh în hipocampusul șobolanului *in vivo*. Toți compușii au fost testați la 5 mg/kg, cu excepția celui obținut conform exemplului 64 care a fost administrat la 1 mg/kg. 2080 Compușii au fost dozați oral cu excepția cazului din exemplul 611 din brevetul **US 5137489**. Conform exemplului 611 din brevetul **US 5137489** nu s-a observat nici un efect asupra nivelelor de ACh observate după administrarea vehiculului (fig.A). Acest fapt a fost concluzionat, chiar dacă compusul a fost administrat pe cale (i.p.), care ar putea să conducă la o bioutilitate mai mare decât aceea pe cale orală. Pe de 2085 altă parte, compusul obținut conform exemplului 68 din prezenta invenție, analogul *bis*-fluorinat obținut conform exemplului 611 din brevetul **US 5137489**, a condus la o creștere în a doua ramificație în nivelele ACh care a fost menținută timp de 1 h (fig.A). Compusul de antronă obținut conform exemplului 440 din brevetul **US 5137489** la 5 mg/kg a condus la un nivel maxim de ACh de 72% peste linia de bază (fig.B). 2090 Compusul obținut în exemplul 64 din prezenta invenție, care este analogul *bis*-fluoro al compusului obținut conform exemplului 440 din brevetul **US 5137489**, la 1 mg/kg, a condus la o creștere a întârzierii a nivelelor de ACh atingând un maxim de peste 100% deasupra liniei de bază (fig. B). În contrast cu efectele observate ale 2095 compusului obținut conform exemplului 440 din brevetul **US 5137489**, creșterea nivelului ACh după administrarea compusului, obținut ca în exemplul 64 din prezenta invenție, a fost menținută pe întreaga durată a testării (3 h).

Datele sub formă de tabel de la toate testele de micro-dializă sunt redate în tabelul 4.

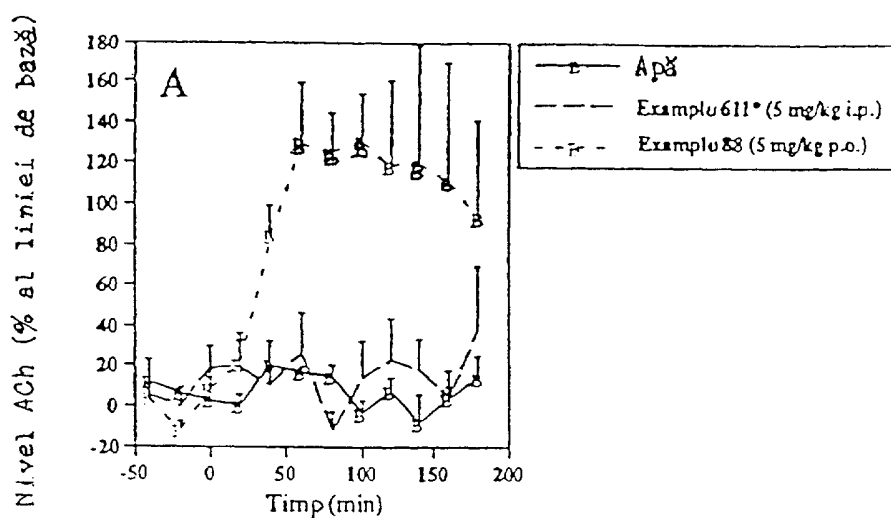


Fig. A

Compararea efectelor compusului obținut ca în exemplul 611 din brevetul **US 5137489** cu compusul obținut în exemplul 88 din prezenta invenție asupra nivelelor ACh în hipocampus la șobolan *in vivo*. Analizele au fost efectuate așa cum a fost descris în metodele respective. Datele sunt rezultatele de la cel puțin 4 animale 2120 în fiecare categorie de tratament.

RO 115162 B1

2125

2130

2135

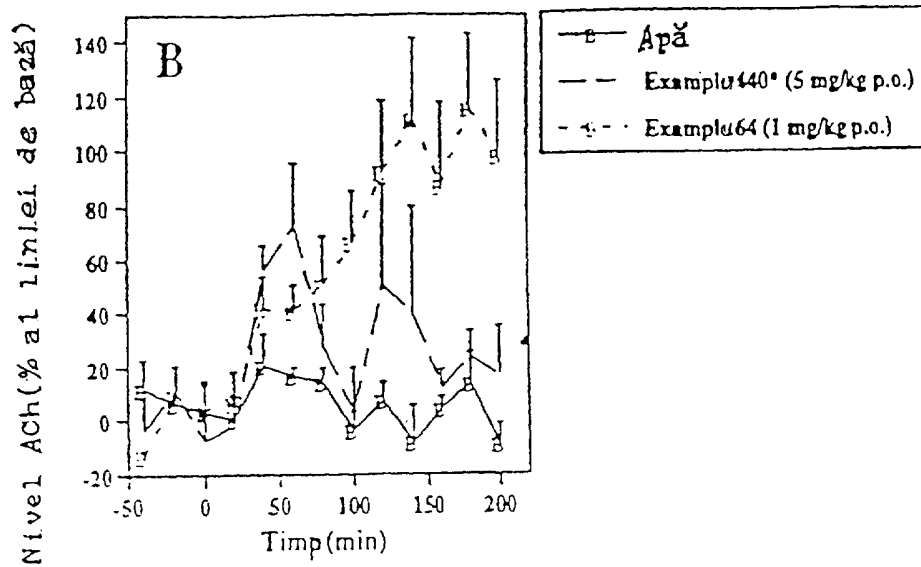


Fig. B

2140

Compararea efectelor compusului obținut conform exemplului 440 din brevetul **US 5137489** cu compusul obținut în exemplul 64 din prezenta invenție asupra nivelului ACh la șobolan *in vivo*. Analizele au fost efectuate așa cum s-a descris în metodele respective. Datele sunt rezultatele de la cel puțin 4 animale în fiecare categorie de tratament.

2145

Tabelul 2

Exemplu	Ach Eliberare %@10μM	PA Hipoxia
1	92	
2	220	
3	145	
4	146	
5	224	
6	163	
7	439	
8	130	
10	118	
11	757	
14	533	Activ
15	348	
linopiridină	408	Activ
(Ex.nr.4 al Brevetului US)		

2150

2155

2160

RO 115162 B1

Tabelul 3

Exemplul numărul	ACh Eliberare 10 μ M	% ACh (Cor.)	EC ₅₀ (μ M)
62	317	138	0,3
63	253	40	
85	202	39	
84	268	65	
64	287	111	0,66
65	300	100	0,82
83	127	14	
68	466	167	0,76
69	423	140	0,65
66	320	116	0,31
67	403	138	0,64
70	706	223	0,35
71	285	102	1,24
72	338	111	0,85
61	473	174	
73	328	118	
74	476	207	0,88
75	200	50	1,21
76	239	74	0,66
77	258	90	0,66
86	292	99	
82	227	66	
79	328	102	2,65
80	323	165	2,33
81	283	105	0,64
94	318	60	
95	409	193	
96	550	132	0,57
97	290	176	2,62
98	313	104	
99	383	139	
100	343	119	
101	172	35	
102	338		
103	312		
104	342		

2165

2170

2175

2180

2185

2190

2195

2200

RO 115162 B1

2205

Tabelul 3 (continuare)

Exemplul numărul	ACh Eliberare 10µM	% Ach (Cor.)	EC ₅₀ (µM)
105	276	138	
106	278	118	
107	502	176	
108	981	385	
109	434		
110	273		
111	135		

2210

2215

% ACh (cor.) - calculat din datele brute utilizând următoarea formulă (% Ach test-100%)/(poz.control-100%)x100%.

EC₅₀ - panta calculată a curbei doză-răspuns a cel puțin trei puncte de date (concentrații 0,3 µM la 10 µM).

2220

Tabelul 4

Ex.nr.	Doză mg/kg (nr. teste)	Vehicul	AUC	Maxim	Durată
	(7)	ăpă	36±25	24±9 @ 40	20
	(14)	metocel	16±71	23±10 @ 60	NSP
2225	Ex.4 US 4760083	apă apă apă metocel metocel	83±73 191±688 315±108 212±61 600±71	50±16 @ 40 56±7 @ 40 68±26 @ 100 62±15 @ 40 117±36 @ 40	20 60 100 100 140
	Ex.440 US 5137489	apă apă	44±34 705±112	18±15 @ 20 127±31 @ 60	NSP 100
	64	metocel metocel	253±156 711±158	40±21 @ 40 115±27 @ 180	NSP >
2230	73	metocel	170±126	36±12 @ 20	NSP
	Ex.456 US 5137489	apă apă	79±45 157±108	36±15 @ 20 73±30 @ 40	NSP 40
	71	metocel	126±74	34±16 @ 60	NSP
	61	metocel	95±61	48±22 @ 20	40
2235	62	apă apă	160±187 221±85	47±32 @ 40 52±10 @ 20	NSP >40
	68	apă apă metocel metocel	240±82 871±272 304±88 942±324	47±12 @ 40 121±25 @ 100 74±29 @ 100 201±68 @ 80	120 120 >80

RO 115162 B1

Tabelul 4 (continuare)

Ex.nr.	Doză mg/kg (nr.teste)	Vehicul	AUC	Maxim	Durată	
73	5(3)	metocel	432±106	86±42 @ 60	80	
67	1(4) 5(3)	metocel metocel	666±212 1423±595	123±62 @ 200 199±80 @ 160	> >	2240
107	5(5)	metocel	281±226	41±10 @ 20	NSP	
108	1(5) 5(5)	metocel metocel	184±124 799±202	34±19 @ 100 108±80 @ 80	NSP >	
76	5(3)	metocel	96±67	39±25 @ 20	NSP	
75	5(3)	metocel	302±35	67±12 @ 20	60	
65	5(5)	metocel	147±69	40±11 @ 20	60	2245
7	5(3)	apă	235±87	53±19 @ 180	NSP	
69	5(5)	apă	285±40	44±14 @ 20	40	
72	5(3)	metocel	138±109	34±22 @ 60	NSP	
Ex.532 US 5137489	10(5)	metocel	76±88	58±22 @ 40	40	2250
97	10(6)	metocel	649±188	102±29 @ 100	120	
81	5(6)	metocel	250±68	53±17 @ 60	100	

AUC - Aria 100% sub curbă (din figura grafică)

Maxim - creștere % maximală a eliberării ACh peste linia de bază @ minute după administrare

Durata - minute de eliberare deasupra semnificației statistice.

NSP - numărul punctelor semnificative.

Dozajul și prepararea compozitilor farmaceutice

2260

Compușii conform acestei invenții pot fi administrați pentru tratarea tulburărilor de cunoaștere și/sau deficiențele funcției neurologice și/sau a tulburărilor de stare (dispoziție) și mentale prin orice mijloace care produc contactul agentului activ cu locul de acțiune a acestui agent în corpul unui mamifer sau pacient. Compușii pot fi administrați prin oricare mijloace convenționale potrivite pentru utilizarea în conjuncție cu produsele farmaceutice oricum ca agent terapeutic individual sau în combinație cu agenți tenapeutici. Ei pot fi administrați singuri, dar în general administrați sub forma unei compoziții farmaceutice constând dintr-un compus conform invenției drept agent activ și un purtător farmaceutic selectat ținând cont de calea de administrare aleasă și a practicii farmaceutice standard.

2270

Dozajul administrat variază dependent de utilizare și de factori cunoscuți, cum ar fi caracterul farmacodinamic al agentului particular și modul și calea de administrare ale acestuia; vârsta, greutatea și sănătatea subiectului căruia i se administrează medicamentul; natura și extinderea simptomelor; felul tratamentului concurrent; frecvența tratamentului; și efectul scontat. Pentru utilizarea în tratamentul acestor boli sau condiții, compușii conform acestei invenții pot fi administrați oral zilnic la un dozaj

2275

RO 115162 B1

al ingredientului activ de 0,001 la 100 mg/kg de greutate a corpului. În mod obișnuit, o doză de 0,01 la 10 mg/kg/zi în doze divizate una la patru ori pe zi, sau în formulare de eliberare susținută a fost eficientă în obținerea efectului farmacologic dorit.

2280 Formele dozajului (compozițiilor farmaceutice) corespunzătoare pentru administrare conțin de la circa 1 mg la circa 100mg ingredient activ per unitate. În aceste compoziții farmaceutice, ingredientul activ va fi în mod obișnuit prezent într-o cantitate de circa 0,5 la 95 % în greutate raportat la greutatea totală a compoziției.

2285 Ingredientul activ poate fi administrat oral în forme de dozaj solide, cum ar fi capsule, tablete și pulberi; sau sub forme lichide, cum ar fi elixire, siropuri și/sau suspensii. Compușii conform acestei invenții de asemenea pot fi administrați parenteral în formulări de doză de lichid steril.

2290 Pot fi utilizate capsule din gelatină pentru a conține ingredientul activ și un purtător corespunzător astfel ca, dar nu limitat la lactoză, amidon, stearat de magneziu, acid steric sau derivați de celuloză. Diluenți similari pot fi utilizați pentru a fabrica tablete presate. Atât tabletele, cât și capsulele, pot fi fabricate ca produse de eliberare susținută pentru a produce eliberarea continuă a medicației pe o perioadă de timp. Tabletele comprimate pot fi învelite cu zahăr sau învelite cu film pentru a masca orice gust neplăcut, sau utilizate pentru a proteja ingredientii activi contra condițiilor exterioare, sau a permite dezintegrarea selectivă a tabletei în tractul gastro-intestinal.

2295 Formele de dozaj lichide pentru administrarea orală pot conține agenți de colorare și de aromare pentru a mări acceptul pacientului.

2300 În general, apa, uleiurile acceptabile farmaceutic, soluția de sare, dextroza apoasă (glucoza) și soluțiile de zahăr relatate și glicolii, cum ar fi propilenglicolul sau polietilenglicolul, sunt purtători corespunzători pentru soluțiile parenterale. Soluțiile pentru administrarea parenterală, de preferință, conțin o sare solubilă în apă de ingredient activ, agenții de stabilizare potriviți, și, dacă este necesar, substanțe din unt. Agenții de antioxidare, cum ar fi bisulfitul de sodiu, sulfitul de sodiu, sau acidul ascorbic, oricum singuri sau în combinație, sunt agenți de stabilizare corespunzători. De asemenea, sunt de utilizat acidul citric și sărurile lui, și EDTA. În plus, soluțiile parenterale pot conține prezervative, cum ar fi clorura de benzalconiu, metil- sau propilparaben, și clorobutanol.

2305 Purtători farmaceutici potriviți sunt descriși în "Remington's Pharmaceutical Sciences", A.Osol, o referință standard în acest domeniu.

Formele de dozaj farmaceutice utilizate pentru administrarea compuşilor conform acestei invenții pot fi ilustrate așa după urmează:

Exemplul 113.

Capsule

2315 Un mare număr de capsule unitate este preparat prin umplerea capsulelor din gelatină tare din două bucăți, standard, fiecare cu 100 mg ingredient activ pulbere, 150 mg lactoză, 50 mg celuloză și 6 mg stearat de magneziu.

Exemplul 114.

Capsule moi din gelatină

2320 Un amestec de ingredient activ într-un ulei digerabil, astfel ca uleiul de soia, uleiul de semințe de bumbac sau uleiul de măsline, a fost preparat și injectat prin mijloace de deplasare pozitivă, a fost pompat în gelatină pentru a forma capsule de gelatină moi conținând 100 mg ingredient activ. Capsulele au fost spălate și uscate.

Exemplul 115.

2325

Tablete

Un număr mare de tablete a fost preparat prin proceduri convenționale, astfel că unitatea de dozaj a fost 100 mg ingredient activ, 0,2 mg dioxid de siliciu colidal, 5 mg stearat de magneziu, 275 mg celuloză microcristalină, 11 mg amidon, și 98,8 mg lactoză. Acoperiri corespunzătoare potrivite pot fi aplicate pentru a mări acceptarea ca gust sau absorbția întârziată. 2330

Exemplul 116.

Injectabil

O compoziție parenterală corespunzătoare pentru administrarea prin injectare este preparată prin dizolvarea a 1,5% în greutate ingredient activ într-o soluție conținând 10% în volum propilenglicol în apă. Soluția este sterilizată prin proceduri tehnice utilizate în mod obișnuit. 2335

Exemplul 117.

Suspensie

O suspensie apoasă este preparată pentru administrare orală, astfel încât fiecare 5 ml să conțină 25 mg de ingrediente activi fin divizați, 200 mg carboximetil celuloză de sodiu, 5 mg benzoat de sodiu, 1,0 g de soluție de sorbitol, U.S.P., și 0,025 ml vanilin. 2340

Exemplul 118.

Spray nazal

2345

O soluție apoasă este preparată astfel ca fiecare 1 ml să conțină 10 mg ingredient activ, 1,8 mg metilparaben, 0,2 mg propilparaben și 10 mg metilceluloză. Soluția este turnată în fiole de 1 ml.

Exemplul 119.

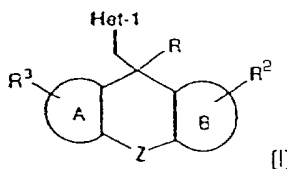
Inhalant în plămân

2350

Un amestec omogen de ingredient activ în polisorbitat 80 este preparat astfel încât concentrația finală a ingredientului activ să fie de 10 mg per container și concentrația finală a polisorbitat 80 în container să fie 1% în greutate. Amestecul este turnat în fiecare recipient-tub, supapele sunt fixate pe recipient și cantitatea necesară de diclorotetrafluoroetan se adăugă sub presiune. 2355

Revendicări

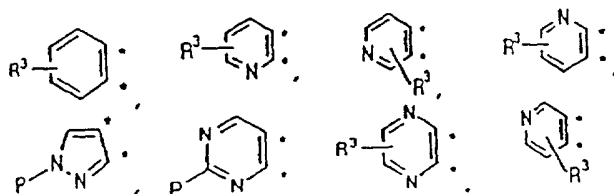
1. Derivați de compuși policiclici, sărurile acceptabile farmaceutic sau promedicamentele acestora, **caracterizați prin aceea că**, au formula generală structurală 2360
I:



2365

în care:

A este un ciclu aromatic sau heteroaromatic selectat din grupul constând din:

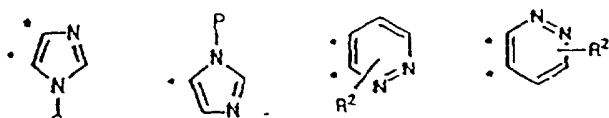


2370

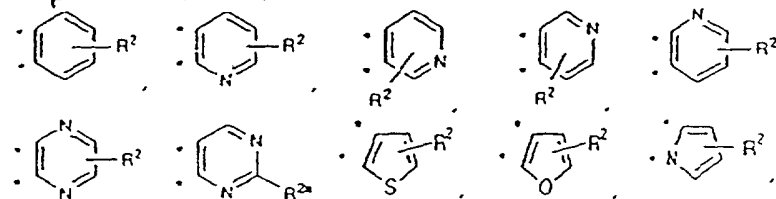
RO 115162 B1

B este un ciclu aromatic sau heteroaromatic selectat din grupul constând din:

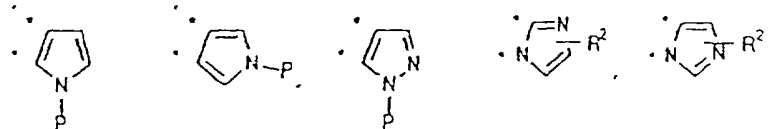
2375



2380



2385



și

2390

Z este o legătură, -C(=O)-, -O-, -NP-, -S-, -S(=O)- sau -SO₂-;

P este H, fenil, C₁-C₄ alchil sau benzil;

R² și R³ reprezintă independent H, F, Cl, Br, I, CF₃, OH, R⁴,

-(CH₂)_nC≡CR⁵, -OR⁴, NR⁶R^{6a}, -CO₂R⁴, -COR⁴, -CONH₂,
-CONHR⁴, -CONR⁴R^{4a}, -(CH₂)_nNR⁶COR⁴ sau -S(O)_m-R⁴;

2395

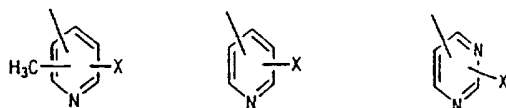
R^{2a} este H, (C₁-C₄)alchil sau fenil;

m este 0, 1 sau 2;

R⁴ și R^{4a} reprezintă independent un radical alchil cu 1 la 4 atomi de carbon;

fiecare dintre Het-1 și Het-2 reprezintă independent un heterociclu selectat din grupul constând din:

2400



fiecare X este independent H, F, Cl, Br, I, CF₃, OR⁴, NR⁶R^{6a}, NO₂ sau CN;

R este selectat din grupul constând din:

2405

H, CH₂-Phe-W, -CH₂-(Het-2), -(CH₂)_n-O-COR⁵, -(CH₂)_n-CH=CH-R⁵,
-(CH₂)_n-C≡C-R⁵, -(CH₂)_n-Y;

W este H, F, Cl, Br, -CN, CO₂R⁵, R⁴, OR⁴, -S(O)_m-R⁴;

Y este -OR⁶, NHR⁶, NR⁶R^{6a}, NHCOR⁶, NHCO₂R⁶, CO₂R⁶, -CN, CONHR⁶, CONR⁶R^{6a}, -COR⁶, -CH₂-CH=CHCO₂R⁶, -OCOR⁶, sau CO₂Bz; și

2410

n este 1 la 5;

R⁵, R⁶ și R^{6a} reprezintă independent un atom de H sau un radical alchil cu 1 la 6 atomi de carbon;

respectând condițiile:

a) atunci când A este un ciclu aromatic sau heteroaromatic cu 6 membri, Het-1 și


2415

Het-2 să nu fie ambii selectați dintre

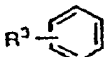



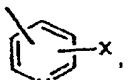

când X este H;


2420

b) atunci când Het-1 și Het-2 sunt ambii x , Z este -O- sau -S-, R² și R³ sunt ambii H, R este -CH₂-(Het-2),

RO 115162 B1

A este  și B este  atunci X nu poate fi H în ambele cazuri;

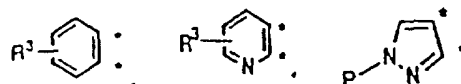
c) atunci când Het-1 este  , R este H, X este H, A este  : 2425

și B este  , atunci

R² și R³ nu pot fi ambii H când Z este -O-; și

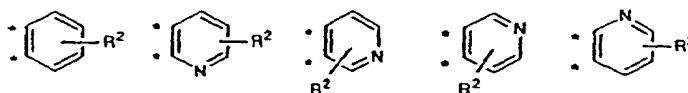
R² și R³ nu pot fi ambii OH când Z este o legătură; 2430

2. Derivat conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, în formula generală structurală I, A este un ciclu aromatic sau heteroaromatic selectat din grupul constând din:

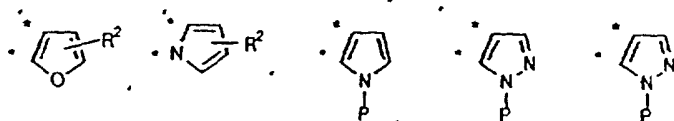
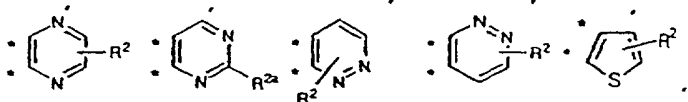


2435

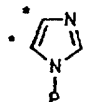
3. Derivat conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, în formula generală structurală I, B este un ciclu aromatic sau heteroaromatic selectat din grupul constând din:



2440



2445

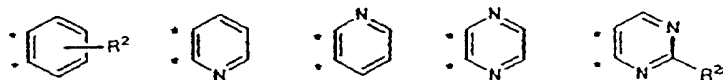


2450

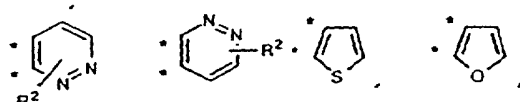
4. Derivat conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, în formula generală structurală I, R este selectat din grupul constând din H, 3-cianobenzil-, -CH₂- (Het-2),

-(CH₂)₁-CO₂Et, -(CH₂)₃-CO₂Et, -(CH₂)₄-OCOCH₃, -(CH₂)₄-CONH₂, benzil, -(CH₂)₄-OH, și -(CH₂)₄-CN. 2455

5. Derivat conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că**, în formula generală structurală I, B este un ciclu aromatic sau heteroaromatic selectat din grupul constând din:



2460



2465

6. Derivat conform revendicării 5, **caracterizat prin aceea că**, în formula generală structurală I,

R² este H, I, R⁴, -C≡CH, -OR⁴, -NR⁶R^{6a}, -COR⁴ sau -(CH₂)_nNR⁶COR⁴;

R³ este H;

P este H, fenil sau benzil; și 2470

RO 115162 B1

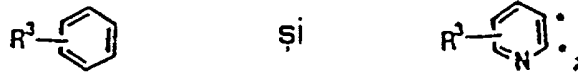
R este selectat din grupul constând din:

H, 3-cianobenzil, $-\text{CH}_2\text{-(Het-2)}$, $-(\text{CH}_2)_1\text{-CO}_2\text{Et}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-CO}_2\text{Et}$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{-OCOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{-CONH}_2$, benzil, $-(\text{CH}_2)_4\text{-OH}$, și $-(\text{CH}_2)_4\text{-CN}$.

2475

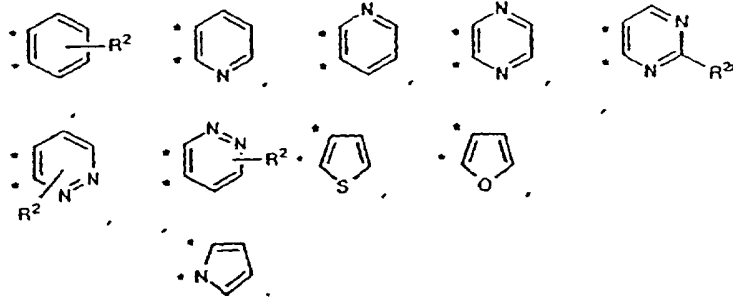
7. Derivat conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, în formula generală structurală I, A este un ciclu aromatic sau heteroaromatic cu șase membri selectat din grupul constând din:

2480



B este un ciclu aromatic sau heteroaromatic selectat din grupul constând din:

2485



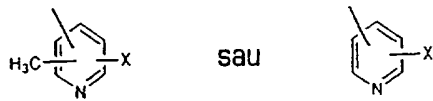
2490

R^2 este H, I, R^4 , $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^6\text{R}^{6a}$, $-\text{COR}^4$ sau $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COR}^4$;

R^3 este H;

Het-1 și Het-2 sunt independent

2495



X este H, F, Cl, Br sau OR^4 ;

R este selectat din grupul constând din:

2500

H, 3-cianobenzil, $-\text{CH}_2\text{-(Het-2)}$, $-(\text{CH}_2)_1\text{-CO}_2\text{Et}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-CO}_2\text{Et}$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{-OCOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{-CONH}_2$, benzil, $-(\text{CH}_2)_4\text{-OH}$, și $-(\text{CH}_2)_4\text{-CN}$.

8. Derivat conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este selectat din grupul constând din:

2505

- a) 4-(4-piridinilmetil)-4H-indeno[1,2-B]tiofen;
- b) 4-(4-piridinilmetil)-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-pentannitril bromhidrat hidrat;
- c) 4-(4-piridinilmetil)-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-acid acetic etil ester clorhidrat;
- d) 4-(4-piridinilmetil)-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-butanol acetat(ester)clorhidrat;
- e) 4-(4-piridinilmetil)-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-pentanamidă clorhidrat hidrat;
- f) 2-fluoro-4-[4-(4-piridinilmetil)-4H-indeno[1,2-B] tiofen-4-ilmetil]-piridină;
- g) 4-[4-(fenil)-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-ilmetil]-piridină;
- h) 4-(4-piridinilmetil)-4H-indeno[1,2-B]tiofen-4-butanol;
- i) 4-(4-piridinilmetil)-4H-tieno[2',3':3,4]ciclopenta[1,2-B] piridină;
- j) 4-[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-4-(4-piridinilmetil)-4H-tieno[3',2':4,5]ciclopenta[1,2-B] piridină;
- k) 1,4-dihidro-1-(fenilmetil)-4,4-bis(4-piridinilmetil)-indeno [1,2-C]pirazol; și
- l) 2,4-dihidro-2-fenil-4,4-bis(4-piridinilmetil)-pirazolo[4,3-B]pirolizină;
- m) 9,9 -bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-2-hidroxi-9H-fluorenă;
- n) 5-(2-fluoro-4-piridinil)metil-5-(4-piridinilmetil)-5H-indeno[1,2-b]piridină;
- o) 5-(2-fluoro-4-piridinil)metil-5-(4-piridinilmetil)-5H-indeno[2,1-b]piridină;
- p) 10,10-bis[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-9(1OH)-antracenonă;
- q) 9-[(2-fluoro-4-piridinil)metil]-9-(4-piridinilmetil)-9H-xantenă;

2520

RO 115162 B1

- r) 10-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-10-(4-piridinilmetil)-9(1OH)-antracenonă;
- s) 9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-4-azaxantenă;
- t) 5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5H-indeno[1,2-b]piridină;
- u) 4,4-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-4H-tieno-[3',2':4,5]ciclopenta[1,2-b]piridină;
- v) 9-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-9-(4-piridinilmetil)-4-azaxantenă; 2525
- w) 9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-2-metoxifluorenă;
- x) 9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-7-metoxi-4-azaxantenă;
- y) 10,10-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-3-hidroxi-9(1OH)-antracenonă;
- z) 10,10-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-2,6-dimetoxi-9(1OH)-antracenonă;
- aa) 9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-ciclopenta[1,2-b:3,4-b']dipiridină; 2530
- bb) 5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-2-fenil-5H-indeno[1,2-d]pirimidină;
- cc) 10,10-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-3-metoxi-9(1OH)-antracenonă;
- dd) 9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-9H-indeno-[2,1-b]piridină;
- ee) 5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-7-(etinil)-5H-indeno[1,2-b]piridină;
- ff) 9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-9H-indeno-[1,2-b]pirazină; 2535
- gg) 5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5H-indeno[1,2-d]pirimidină;
- hh) 5,5-bis((2-bromo-4-piridinil)metil)-5H-indeno[1,2-b]piridină;
- ii) 9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-2-((N-metilamino)metil)fluorenă;
- jj) 9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-2-((N-metil-N-metoxi-carbonilamino)metil)fluorenă;
- kk) 9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-2-((N-metil-N-acetil amino)metil)fluorenă; 2540
- ll) 10,10-bis((2-bromo-4-piridinil)metil)-9(1OH)-antracenonă;
- mm) 5,5-bis((2-cloro-4-piridinil)metil)-5H-indeno-[1,2-b]piridină;
- nn) 5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-2-metil-5H-indeno[1,2-d]pirimidină;
- oo) 5,5-bis((2-metoxi-4-piridinil)metil)-5H-indeno[1,2-b]piridină;
- pp) 5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-7-(etil)-5H-indeno[1,2-b]piridină; 2545
- qq) 5,5-bis((2-cloro-6-metil-4-piridinil)metil)-5H-indeno[1,2-b]piridină;
- rr) 5,5-bis((2-metil-4-piridinil)metil)-5H-indeno[1,2-b]piridină;
- ss) 5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-7-(iodo)-5H-indeno[1,2-b]piridină;
- tt) 9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-9H-fluorenă-1-acid carboxilic, metil ester;
- uu) 9-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-9-(4-piridinilmetil)-9H-fluorenă-1-acid carboxilic, metil ester, racemic; 2550
- vv) 9,9-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-9H-fluoren-1-amină;
- ww) 5,5-bis((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină;
- xx) 5-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5-(4-piridinilmetil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină-4-acid carboxilic, metil ester, diclorhidrat sare (racemic); 2555
- yy) 5-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5-(4-piridinilmetil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină-4-acid carboxilic, metil ester, clorhidrat sare, (-)-izomer;
- zz) 5-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5-(4-piridinilmetil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină-4-acid carboxilic, metil ester, clorhidrat sare, (+)-izomer;
- ab) 5,5-bis((6-fluoro-3-piridinil)metil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină; 2560
- ac) 5-((6-fluoro-2-piridinil)metil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină;
- ad) 5,5-bis((6-fluoro-2-piridinil)metil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină;
- ae) 5,5-bis((3-metil-4-piridinil)metil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină, triclorhidrat sare;
- af) 2-fluoro-4-((9-(4-piridinilmetil)-9H-fluoren-9-il)metil)piridină clorhidrat sare; 2565
- ag) 5-((2-fluoro-4-piridinil)metil)-5-(4-piridinilmetil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b']dipiridină;
- ah) 5,5-bis((2-fluoro-2-piridinil)metil)tioxantenă-10,10-dioxid;
- ai) 5,5-bis((2-fluoro-2-piridinil)metil)tioxantenă-10-oxid;
- aj) 2,6-dimetil-4-((9-(4-piridinilmetil)-9H-fluoren-9-il)metil)piridină, diclorhidrat, sare;

RO 115162 B1

- 2570 ak) 5((2,6-dimetil-4-piridinil)metil)-5-(4-piridinilmetil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b'] dipiridină;
al) 5,5-bis((2,6-dimetil-4-piridinil)metil)-5H-ciclopenta[2,1-b:3,4-b'] dipiridină; E-2-butendiaot sare.
- 2575 9. Compoziție farmaceutică, **caracterizată prin aceea că**, conține drept agent activ o cantitate eficientă terapeutic de derivat având caracteristicile din revendicarea 1 și un purtător farmaceutic corespunzător.
10. Compoziție farmaceutică, **caracterizată prin aceea că**, conține drept agent activ o cantitate eficientă terapeutic de derivat având caracteristicile din revendicarea 2 și un purtător farmaceutic corespunzător.
- 2580 11. Compoziție farmaceutică, **caracterizată prin aceea că**, conține drept agent activ o cantitate eficientă terapeutic de derivat având caracteristicile din revendicarea 3 și un purtător farmaceutic corespunzător.
12. Compoziție farmaceutică, **caracterizată prin aceea că**, conține drept agent activ o cantitate eficientă terapeutic de derivat având caracteristicile din revendicarea 4 și un purtător farmaceutic corespunzător.
- 2585 13. Compoziție farmaceutică, **caracterizată prin aceea că**, conține drept agent activ o cantitate eficientă terapeutic de derivat având caracteristicile din revendicarea 5 și un purtător farmaceutic corespunzător.
14. Compoziție farmaceutică, **caracterizată prin aceea că**, conține drept agent activ o cantitate eficientă terapeutic de derivat având caracteristicile din revendicarea 6 și un purtător farmaceutic corespunzător.
- 2590 15. Compoziție farmaceutică, **caracterizată prin aceea că**, conține drept agent activ o cantitate eficientă terapeutic de derivat având caracteristicile din revendicarea 7 și un purtător farmaceutic corespunzător.
- 2595 16. Compoziție farmaceutică, **caracterizată prin aceea că**, conține drept agent activ o cantitate eficientă terapeutic de derivat având caracteristicile din revendicarea 8 și un purtător farmaceutic corespunzător.
- 2600 17. Metodă pentru tratarea disfuncției de cunoaștere sau neurologică, **caracterizată prin aceea că**, se administrează unui pacient care necesită un astfel de tratament o cantitate eficientă terapeutic de derivat având caracteristicile din revendicările 1...8.

Președintele comisiei de examinare: **ing. Georgescu Mirela**

Examinator: **fiz. Coliu Elena**

