



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101980900000114
Data Deposito	26/03/1980
Data Pubblicazione	26/09/1981

Priorità	7910558
Nazione Priorità	GB
Data Deposito Priorità	27-MAR-79
Priorità	7939505
Nazione Priorità	GB
Data Deposito Priorità	15-NOV-79

Titolo

COMPOSTI CHINOLONICI, COMPOSIZIONI TERAPEUTICHE CHE LI CONTENGONO E
PROCEDIMENTO PER PREPARARLI.

DOCUMENTAZIONE RILEGATA

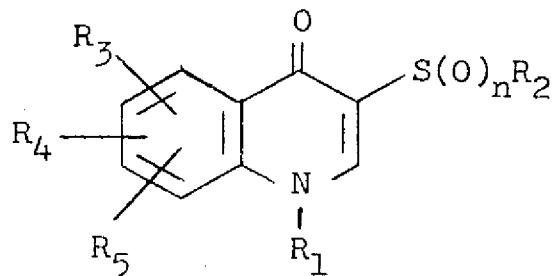
48262 A/80

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:
 "Composti chinolonici, composizioni terapeutiche che
 li contengono e procedimento per prepararli"
 della ditta inglese THE BOOTS COMPANY LIMITED con
 sede in NOTTINGHAM (GRAN BRETAGNA) -

o-o-o-o-o-o-o

RIASSUNTO

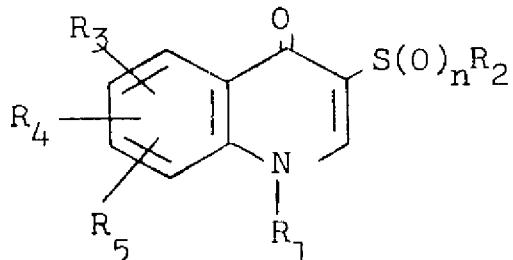
Composizioni che contengono un composto di chino-
 lone della formula generale:



in cui n è 0, 1 oppure 2; R₁ è inf.alchile eventualmente sostituito da idrossi oppure da C₁₋₄-alcossi-carbonile; allile; propinile o fenil-inf.-alchile in cui l'anello fenilico è eventualmente sostituito da 1 o 2 C₁₋₄-alcossi-gruppi; R₂ è C₁₋₄-alchile con la condizione che quando n è 0, R₂ è metile; ed R₃, R₄ ed R₅, che possono essere uguali o differenti, sono idrogeno, inf.-alchile, inf.alcossi, inf.alcanoile, alogeno, trifluoro-metile od inf.alchil-tio mostrano

attività antipertensiva.

Composti della formula generale



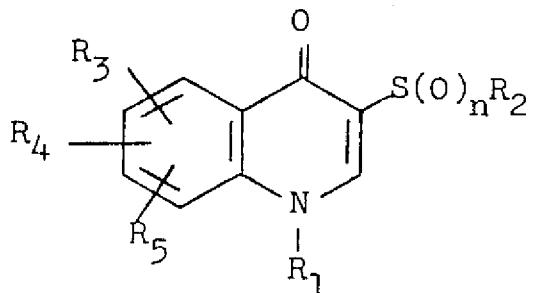
in cui n, R₁, R₂, R₃, R₄ ed R₅ sono come descritti sopra sono nuovi soggetti alle seguenti condizioni:

- a) quando R₃, R₄ ed R₅ sono idrogeno, R₂ è metile ed R₁ è inf.alchile, R₁ contiene più di un atomo di carbonio e
- b) quando R₃ ed R₄ sono idrogeno, R₅ è idrogeno o 7-metile ed R₁ è etile, R₂ contiene più di un atomo di carbonio.

Il brevetto descrive e rivendica un procedimento per produrre i composti e nuovi intermedi usati in esso.

DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce a composti di chinolone aventi attività terapeutica ed a composizioni terapeutiche che contengono questi composti. Più particolarmente, la presente invenzione si riferisce a composti di chinolone della formula generale:



in cui n è 0, 1 oppure 2; R₁ è inf.alchile eventualmente sostituito da idrossi oppure C₁₋₄-alcossi-carbonile; allile; propinile o fenilinf.alchile in cui l'anello fenilico è eventualmente sostituito da 1 o 2 gruppi C₁₋₄-alcossi; R₂ è C₁₋₄-alchile con la condizione che quando n è 0, R₂ è metile; ed R₃; R₄ ed R₅, che possono essere uguali o differenti, sono idrogeno, inf.alchile, inf.alcossi, inf.alcanoile, alogeno, trifluorometile od inf.alchiltio.

E' stato trovato che i composti della formula generale I hanno pregevole attività antiipertensiva. Quando somministrati ad animali a sangue caldo in dosi non tossiche, i composti sono efficaci nel ridurre pressione sanguigna elevata. Così, la presente invenzione fornisce composizioni terapeutiche che comprendono un composto di chinolone della formula I insieme con un veicolo farmaceuticamente accettabile.

Molti dei composti della formula I sono nuovi. La presente invenzione fornisce nuovi composti della

formula generale I come qui in precedenza definiti con le ulteriori condizioni che:

- a) quando R_3 , R_4 ed R_5 sono idrogeno, R_2 è metile ed R_1 è inf.alchile, R_1 contiene più di un atomo di carbonio, e
- b) quando R_3 ed R_4 sono idrogeno, R_5 è idrogeno oppure 7-metile ed R_1 è etile, R_2 contiene più di un atomo di carbonio.

I termini "inf.alchile", "inf.alcossi", "inf.-alcanoile", e "inf.alchiltio" indicano gruppi contenenti da 1 a 8 atomi di carbonio, specialmente 2 fino a 4 atomi di carbonio per inf.alcanoile ed 1 fino a 4 atomi di carbonio per gli altri gruppi. Esempi di tali gruppi comprendono metile, etile, propile, isopropile, n-butile, isobutile, terz.-butile, n-ep-tile, n-ottile, metossi, etossi, propossi, n-butossi, isobutossi, acetile, propionile, butirrile, metiltio, etil-tio, propiltio ed n-butiltio.

Come qui appresso usato, il termine "composto attivo" indica un composto di chinolone della formula generale I. Nell'uso terapeutico, il composto attivo può venire somministrato per via orale, per via rettale o parenterale, preferibilmente per via orale. Pertanto, le composizioni terapeutiche della presente invenzione possono prendere la forma di qual-

siasi delle composizioni farmaceutiche note per la somministrazione, orale, rettale o parenterale. Veicoli farmaceuticamente accettabili adatti all'uso in queste composizioni sono ben noti nel campo farmaceutico. Le composizioni della presente invenzione adatte contengono 0,1 fino a 90 % in peso del composto attivo. Le composizioni della presente invenzione vengono preparate in generale in forma di dosaggio unitario.

Le composizioni per la somministrazione orale sono le composizioni preferite della presente invenzione e assumono le forme farmaceutiche note per tale somministrazione, per esempio di compresse, capsule, sciroppi e sospensioni acquose od oleose. Gli eccipienti usati nella preparazione di questi composti sono gli eccipienti noti nel campo farmaceutico. Le compresse possono venire preparate mescolando il composto attivo con un diluente inerte quale fosfato di calcio in presenza di agenti disintegrandi, per esempio amido di granuturco, e di agenti lubrificanti, per esempio stearato di magnesio, e riducendo il miscuglio in pastiglie mediante metodi noti. Queste pastiglie possono venire munite, se si desidera, di ricoprimenti enterici mediante metodi noti, ad esempio facendo uso di acetoftalato

di cellulosa. In maniera simile, capsule, per esempio capsule di gelatina dure o molli, contenenti il composto attivo con o senza aggiunta di eccipienti, possono venire preparate mediante mezzi usuali e, se si desidera, munite di ricoprimenti enterici in maniera nota. Le compresse e le capsule possono contenere convenientemente ognuna da 5 a 500 mg del composto attivo. Altre composizioni per la somministrazione orale comprendono, ad esempio, sospensioni acquose contenenti il composto attivo in un ambiente acquoso in presenza di un agente sospendente non tossico quale sodio-carbossi-metilcellulosa, e sospensioni oleose contenenti un composto della presente invenzione in un adatto olio vegetale, per esempio olio di arachidi.

Composizioni della presente invenzione adatte per la somministrazione rettale sono le note forme farmaceutiche per tale somministrazione, per esempio supposte con burro di cacao o basi polietilengliche.

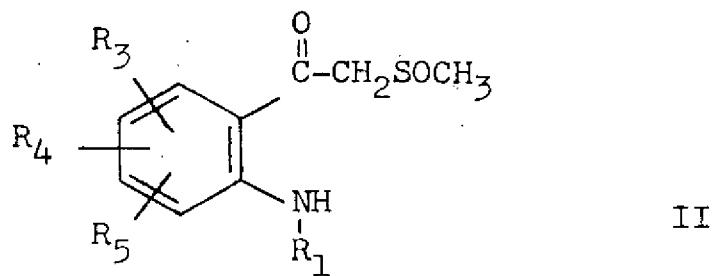
Composizioni della presente invenzione adatte per la somministrazione parenterale sono le forme farmaceutiche note per tale somministrazione, per esempio sospensione sterile in ambienti acquosi ed oleosi oppure soluzioni sterili in un solvente adatto.

In alcune formulazioni può essere vantaggioso l'impiego di composti della presente invenzione sotto forma di particelle di grandezza molto piccola, ad esempio come ottenute mediante macinazione con energia da fluido.

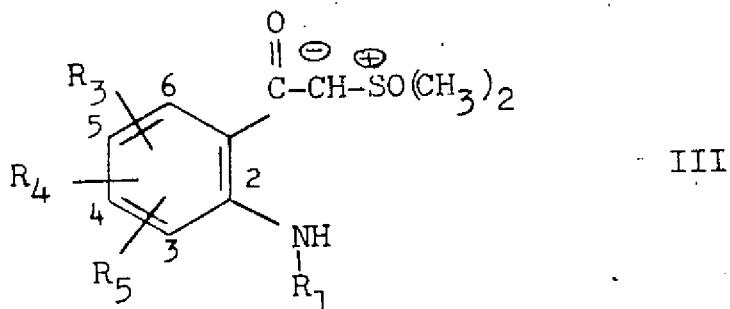
Nelle composizioni della presente invenzione il composto attivo può essere associato, se si desidera, con altri ingredienti farmacologicamente attivi compatibili.

L'attività terapeutica dei composti della formula generale I è stata dimostrata mediante prove su animali da laboratorio standard. Queste prove comprendono, ad esempio, la somministrazione orale dei composti ad un ceppo di ratti spontaneamente ipertensivi e la somministrazione intraduodenale dei composti ad un ceppo di ratti con pressione normale.

I composti della formula generale I in cui n è 1 ed R_2 è metile possono venire preparati facendo reagire un β -ketosolfossido della formula generale II



o il corrispondente iluro della formula generale
III

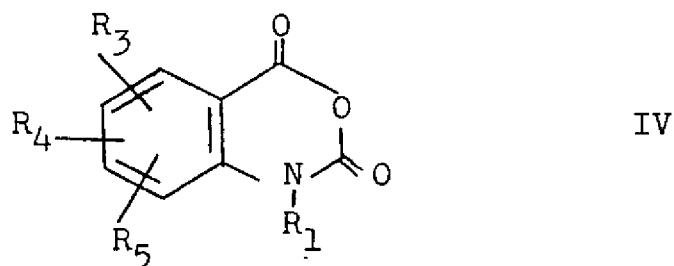


in cui R_1 , R_3 ed R_4 ed R_5 sono come qui in precedenza definite con un tri-(inf.alchil)-orto-formiato, specialmente trimetil-ortoformiato e trietil-ortoformiato.

La reazione implicante il β -chetosolfossido della formula II può venire effettuata in maniera usuale per tali reazioni, ad esempio riscaldando un miscuglio del β -chetosolfossido, tri-(inf.alchil)-ortoformiato con base in un solvente inerte adatto alle condizioni della reazione. Come base adatta può venire usata una base organica, per esempio un'ammina terziaria quale piperidina. La reazione implicante lo iluro della formula III può venire eseguita in una maniera usuale per tali reazioni, ad esempio mediante riscaldamento di un miscuglio dello iluro ed un tri-(inf.alchil)-ortoformiato ed un acido in un solvente inerte adatto alle condizioni

ni della reazione. Come acido adatto può venire usato un acido carbossilico organico ad esempio un acido carbossilico alifatico quale acido acetico. Tri-(inf.alchil)-ortoformiati preferiti per le reazioni descritte sopra sono trimetil-ortoformiato e trietilortoformiato.

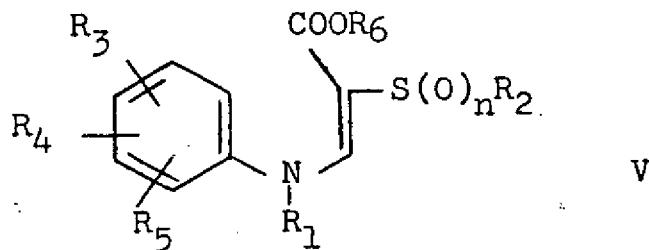
Il richiesto β -chetosolfossido oppure iluro per le reazioni di cui sopra può venire preparato in maniera usuale dall'appropriato acido antranilico $N-R_1$ -sostituito. La reazione di questo acido antranilico con fosgene fornisce la 1,2—diidro-1- R_1 -2,4-diosso-3,1-(4H)-benzossazina della formula generale IV



La reazione della diidrossi-benzossazina IV con l'anione dimetilsolfossido, sale sodico in maniera usuale fornisce il β -chetosolfossido II. La reazione della diidrobenzossazina IV con metiluro di dimetilsolfosso-nio in maniera usuale fornisce lo iluro III. Il β -chetosolfossido II può anche venire preparato facendo reagire un estere antranilico appropriatamente sostituito,

ad esempio l'estere etilico, con l'anione dimetilsolfossido, sale sodico.

I composti della formula generale I possono venire preparati mediante ciclizzazione di un acrilato della formula generale V

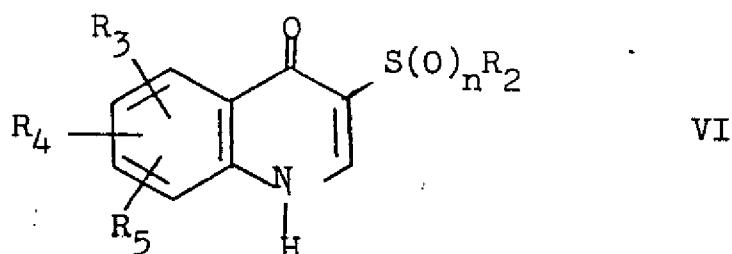


in cui R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ed n sono come qui in precedenza definite ed R_6 è inf. alchile, preferibilmente metile od etile. La ciclizzazione può venire effettuata in maniera usuale per reazioni simili, per esempio mediante ciclizzazione in un miscuglio di anidride acetica ed acido solforico concentrato.

L'acrilato della formula V può venire preparato facendo reagire metil- R_2 -tioacetato, metil- R_2 -sulfonilacetato oppure metil- R_2 -sulfonil-acetato con metossido di sodio per il dare il corrispondente anione, sale sodico che viene poi fatto reagire con metilformiato per dare il sale di sodio di metil-3-idrossi-2- R_2 -(tio o sulfonil o sulfonil)-acrilato.

Questo composto viene poi fatto reagire con la $N-R_1$ -anilina opportunamente sostituita per dare lo

acrilato V. Queste reazioni possono venire eseguite in maniera usuale per reazioni analoghe. L'acrilato della formula V in cui n è 1 oppure 2, può venire preparato anche mediante ossidazione del corrispondente acrilato in cui n è 0. La reazione può venire effettuata in maniera usuale, per esempio impiegando un peracido organico come agente ossidante. I composti della formula generale I possono venire preparati mediante alchilazione dei corrispondenti chinoloni 1-non sostituiti della formula generale VI



in cui R_2 , R_3 , R_4 , R_5 sono come qui in precedenza definite. Si apprezzerà dagli esperti della tecnica che i 4-chinoloni della formula VI sono tautomeri con i corrispondenti composti 4-idrossi-chinolinici. Tuttavia, questi composti verranno qui in seguito citati come chinoloni 1-non sostituiti. La alchilazione può venire effettuata in maniera usuale per reazioni simili impiegando agenti alchilanti della formula R_1-X in cui X è cloro, bromo oppure iodio oppure della formula $(R_1)_2SO_4$, per esempio

dimetilsolfato.

I chinoloni 1-non sostituiti della formula generale VI in cui n è 1 ed R₂ è metile possono venire preparati facendo reagire un β-chetosolfossido della formula generale II di cui sopra in cui R₁ è idrogeno con un tri-(inf.alchil)-ortoformiato, preferibilmente trimetil-ortoformiato. La reazione può venire effettuata impiegando piperidina od un miscuglio di etanolo ed acido acetico come ambiente di reazione.

I chinoloni 1-non sostituiti della formula generale VI qui in precedenza definiti purchè, quando R₃, R₄ ed R₅ sono idrogeno, R₂ contenga più di un atomo di carbonio, sono composti nuovi e sono pregevoli intermedi per i nuovi chinoloni della formula generale I.

I chinoloni 1-non sostituiti della formula generale VI possono anche venire preparati mediante ciclizzazione di un acrilato della formula generale V di cui sopra in cui R₁ è idrogeno. La ciclizzazione può venire effettuata in maniera usuale per reazioni analoghe, ad esempio riscaldando l'acrilato in un solvente inerte adatto alle condizioni della reazione quale etere difenilico.

Acrilati della formula generale V come qui in precedenza definiti, in cui R₁ può anche essere idro-

geno, sono composti nuovi e sono pregevoli intermedi per i nuovi chinoloni della formula generale I.

I chinoloni 1-non sostituiti della formula generale VI in cui n è 1 oppure 2 possono venire preparati mediante ossidazione dei corrispondenti composti in cui n è 0 oppure 1. La ossidazione può venire eseguita in maniera usuale per reazioni analoghe, ad esempio impiegando un peracido organico come agente ossidante. I chinoloni della formula generale I in cui n è 1 oppure 2 possono anche venire preparati mediante ossidazione dei corrispondenti composti in n è 0. La ossidazione può venire effettuata in maniera usuale per ossidazioni analoghe di un solfuro, ad esempio impiegando peracido organico come agente ossidante. Si forma il solfossido, (n = 1) oppure il solfone (n = 2) a seconda principalmente della quantità di agente ossidante usato. In maniera simile la ossidazione del solfossido (n = 1) fornisce il solfone (n = 2).

I 3-alchiltiochinoloni della formula generale I in cui n è 0 ed R_2 è C₂-4-alchile sono pregevoli intermedi per i nuovi composti corrispondenti qui in precedenza definiti della formula generale I in cui n è 1 oppure 2. Subordinatamente alle condizioni qui in precedenza definite che indicano i nuovi

composti della formula generale I, questi 3-alchil-tio-chinoloni sono composti nuovi.

I chinoloni della formula generale I in cui n è 0 possono anche venire preparati mediante riduzione dei corrispondenti composti in cui n è 1 impiegando un usuale agente riducente, per esempio tricloruro di fosforo.

I chinoloni della formula generale I in cui 1 o più fra R_3 , R_4 ed R_5 sono alcoossi possono anche venire preparati mediante alchilazione dei corrispondenti idrossi-composti impiegando un usuale agente alchilante, per esempio un alchil-alogenuro.

Iluri della formula generale III come qui in precedenza definiti purchè almeno una fra R_3 , R_4 ed R_5 sia differente da idrogeno e, quando R_3 ed R_4 sono idrogeno ed R_5 è 4-metile, R_1 è metile vengono ritenuti composti nuovi. Questi iluri sono pregevoli intermedi per i nuovi chinoloni della formula generale I in cui n è 1 ed R_2 è metile.

Si apprezzerà dagli esperti della tecnica che, nei composti della formula generale I qui in precedenza definiti in cui n è 1, il gruppo R_2SO contiene un centro chirale in corrispondenza dell'atomo di zolfo. Pertanto questi composti esistono in due forme di diastereoisomeri. La presente invenzione com-

prende sia diastereoisomeri che il miscuglio racemico di essi.

Come detto sopra, l'attività terapeutica di chinoloni della formula generale I è stata dimostrata mediante prove che comprendono (A) la somministrazione orale dei composti ad un ceppo di ratti spontaneamente ipertensivi e (B) la somministrazione intraduodenale dei composti ad un ceppo di ratti con pressione normale. Queste prove sono state effettuate nella maniera che segue:

Prova A

Vengono impiegati ratti femmine del campo di peso di 180 fino a 240 g del ceppo Aoki-Okamoto di ratti spontaneamente ipertensivi. I ratti in gruppi di quattro vengono tenuti a digiuno durante la notte prima della somministrazione del composto in prova. La pressione sanguigna viene determinata nella maniera che segue. I ratti vengono posti in un armadio mantenuto a 38°C con le code sporgenti attraverso fori nell'armadio. Dopo 30 minuti nell'armadio la pressione sanguigna viene misurata impiegando una benda elastica gonfiabile posta attorno la base della coda e le pulsazioni arteriose vengono controllate con un trasmettitore pneumatico di impulsi. Una pressione mag-

giore della pressione sanguigna prevista, viene applicata alla benda elastica e questa pressione viene lentamente ridotta. La pressione della benda elastica in corrispondenza della quale le pulsazioni arteriose riappaiono viene presa come pressione sanguigna. I ratti vengono portati via dall'armadio e a ciascun gruppo viene somministrato per via orale una data dose del composto in prova somministrandolo come soluzione o sospensione in carbossimetilcellulosa acquosa/^a0,25 %. Oltre alla lettura prima della somministrazione, la pressione sanguigna viene misurata dopo 1,5 e 5,0 ore dalla somministrazione. Un composto viene indicato come attivo se produce una diminuzione della pressione sanguigna di 20 % o più in corrispondenza di uno e l'altro di questi intervalli di tempo.

Prova B

Vengono impiegati ratti maschi di pressione normale (ceppo Wistar) del campo di peso di 210 fino a 240 g. I ratti vengono anestetizzati e cannulae vengono poste in una arteria carotidea e nel duodeno. La pressione sanguigna viene registrata elettronicamente mediante un trasduttore di pressione collegata alla cannula nell'arteria. Il composto in prova viene introdotto nel duodeno come soluzione o sospensione.

sione in carbossimetilcellulosa acquosa a 0,25%. La pressione sanguigna viene registrata prima della somministrazione e per 30 minuti dopo. I risultati vengono ottenuti come media di determinazioni in tre ratti per livello di dosaggio. I composti che provocano una diminuzione di pressione sanguigna di 10 % o più durante il periodo di 30 minuti dopo la somministrazione vengono indicati come attivi. I prodotti chinolonici 1-sostituiti dei seguenti esempi 1 fino a 23 vengono trovati attivi in una od entrambe le prove A e B ad un dosaggio di 90 mg/kg o meno. Inoltre, vengono trovate attive in una od entrambe le prove i seguenti composti noti:

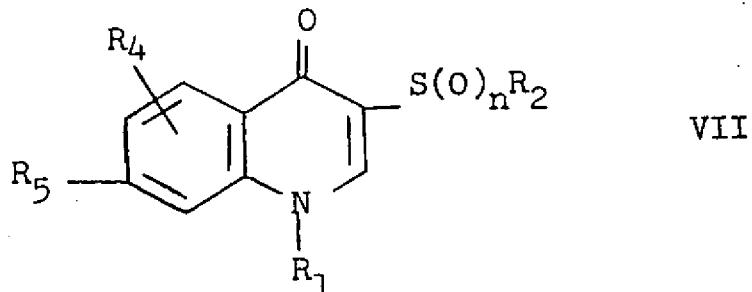
1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone

1-etil-3-metilsolfinil-4-chinolone

1-metil-3-metiltio-4-chinolone

1-metil-3-metilsulfonil-4-chinolone

Nuovi chinoloni particolarmente attivi della presente invenzione sono quelli della formula generale VII



in cui n è 0, 1 o 2; R_1 è C_{1-4} -alchile, R_2 è C_{1-4} -alchile e

- (a) R_5 è idrogeno ed R_4 è 6-inf.alcossi, 8-inf.alcosi, 5-alogeno oppure 6-alogeno;
- (b) R_4 è idrogeno ed R_5 è alogeno, inf.-alchile, inf.-alcossi, trifluoro-metile od inf.-alchiltio; oppure
- (c) R_5 è alogeno, inf.-alcossi od inf.-alchile ed R_4 è 6-inf.alchile, 6-inf.-alcossi oppure 6-alogeno di un valore differente da R_5 , con la condizione che, quando R_4 è idrogeno, R_5 è 7-metile ed R_1 è etile, R_2 contenga più di un atomo di carbonio.

Chinoloni specifici entro la formula generale VII di cui sopra comprendono i seguenti composti:

7-cloro-1-metil-3-metil-tio-4-chinolone,
7-cloro-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone,
7-fluoro-1-metil-3-metil-tio-4-chinolone,
7-fluoro-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone,
7-cloro-6-metossi-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone,
7-fluoro-6-metossi-1-metil-3-metil-sulfonil-4-chinolone,
7-fluoro-6-metossi-1-metil-3-metiltio-4-chinolone,
7-ter.-butil-1-metil-3-metil-tio-4-chinolone,
6,7-dimetossi-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone,

7-terz.butil-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone,

7-etyl-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone,

1,7-dimetil-5-metilsolfinil-4-chinolone.

Un composto preferito della presente invenzione è 7-fluoro-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone.

La presente invenzione fornisce un metodo per ridurre la pressione sanguigna in un animale a sangue caldo ipertensivo il quale comprende la somministrazione di un composto chinolonico della formula generale I qui in precedenza definita. La somministrazione può avvenire per via arteriosa o parenterale; viene preferita la somministrazione enterale, specialmente la somministrazione per via orale. Un dosaggio adatto per il trattamento di ipertensione in animali a sangue caldo, compreso l'uomo, è in genere nel campo da 0,1 a 100 mg/kg/giorno, più usualmente 0,5 fino a 75 mg/kg/giorno e specialmente 1 fino a 50 mg/kg/giorno, dato in dosi singole oppure suddivise. Forme di dosaggio unitarie contengono opportunamente da 1 a 500 mg, specialmente da 5 a 500 mg del composto attivo.

La presente invenzione è illustrata dagli esempi non limitativi che seguono in cui le parti e percentuali sono in peso e le composizioni di solventi misti sono date in volume. I nuovi composti sono

caratterizzati da uno o più dei seguenti procedimenti spettroscopici: risonanza magnetica nucleare (H^1 oppure C^{13}), raggi infrarossi e spettroscopia di massa. Inoltre, i prodotti degli esempi forniscono analisi elementari soddisfacenti. I punti di fusione sono dati in gradi centigradi.

Esempio 1

Ioduro di trimetilsolfossonio (10,2 g) viene aggiunto gradualmente durante 20 minuti a temperatura ambiente ad una sospensione di idruro di sodio al 50 % (2,25 g) in dimetilsolfossido secco (47 ml). Il miscuglio viene agitato per altri 30 minuti a temperatura ambiente. Una sospensione del composto noto 1,2-diidro-6,7-dimetossi-1-metil-2,4-diosso-3,1-(4H)-benzossazina (8,8 g) in dimetilsolfossido secco (110 ml) viene aggiunta entro 5 minuti e la soluzione risultante viene agitata a temperatura ambiente per 3 ore e poi a 50 fino a 60° per un'altra ora. Il miscuglio viene raffreddato e versato in ghiaccio-acqua (400 ml) agitando. Il precipitato verde-giallo viene raccolto, lavato con etere ed essiccato nel vuoto per dare dimetil-osso-solfonio-4,5-dimetossi-2-metil-ammino-benzoil-metiluro del punto di fusione 150 fino a 153°, un composto nuovo.

Un miscuglio di questo iluro (5,4 g), trimetil-

ortoformiato (40 ml), alcool assoluto (40 ml) ed acido acetico (2,5 ml) viene riscaldato a ricadere, agitando, per 3 ore. Il miscuglio viene distillato fino ad un terzo del suo volume originale e raffreddato fino a temperatura ambiente. L'olio risultante viene lavato con etere, sciolto in acetone e trattato con petrolio (punto di ebollizione 60 fino ad 80)). Il solido risultante viene filtrato ed essiccato nel vuoto per dare 6,7-dimetossi-1-metil-5-metil-solfinil-4-chinolone del punto di fusione 267 fino a 268° (con decomposizione).

Esempio 2

In maniera simile a quella descritta nell'esempio 1, il composto ^{noto} 1,2-diidro-1,6-dimetil-2,4-diosso-3,1-(4H)-benzossazina viene convertito al nuovo iluro dimetil-osso-solfonio-5-metilamminobenzoilmetiluro del punto di fusione 148 fino a 150° che viene poi fatto reagire con trimetil-orto-formiato per dare 1,6-dimetil-5-metil-solfinil-4-chinolone del punto di fusione 202 fino a 205°.

Esempio 3

Carbonato di potassio anidro (16,8 g) viene aggiunto gradualmente ad una sospensione del composto ^{noto} 1,2-diidro-5-cloro-2,4-diosso-3,1-(4H)-benzossazina (11,7 g) in dimetil-solfossido secco (110 ml) ed

il miscuglio viene agitato a temperatura ambiente per 20 minuti. Viene aggiunto a gocce dimetilsolfato (7 ml) con agitamento energico a 30 fino a 35° per 12 minuti ed il miscuglio viene lasciato sedimentare. Il liquido surnatante viene decantato in un miscuglio di ghiaccio/acido cloridrico diluito (600 ml; HCl 0,05 molare). Il precipitato risultante viene raccolto, lavato con acqua ed essiccato nel vuoto per dare 1,2-diidro-1-metil-5-cloro-2,4-diosso-3,1-(4H)-benzossazina del punto di fusione 199 fino a 201° (con decomposizione).

In maniera simile a quella descritta nell'esempio 1, questa benzossazina viene convertita al nuovo iluro dimetil-osso-solfonio 6-cloro-2-metil-ammino-benzoil-metiluro del punto di fusione 72 fino a 73° (con decomposizione) che viene poi fatto reagire con trimetilortoformiato per dare 5-cloro-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone del punto di fusione 208 fino a 210° (con decomposizione).

Esempio 4

In maniera simile a quella descritta nell'esempio 1, il composto noto, 1,2-diidro-1-metil-6-cloro-2,4-diosso-3,1-(4H)-benzossazina viene convertito al nuovo iluro dimetilossosolfonio-5-cloro-2-metilammino-benzoil-metiluro del punto di fusione 115° che viene

poi fatto reagire con trimetilortoformiato per dare il 6-cloro-1-metil-3-metil-solfonil-4-chinolone del punto di fusione 236 fino a 238° (con decomposizione).

Esempio 5

Fosgene viene fatto gorgogliare attraverso una soluzione di acido N-propilantranilico (9,5 g) in un miscuglio di acido cloridrico concentrato (8 ml) ed acqua (80 ml) a 50° per 2 ore.

Il precipitato risultante viene raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua ed essiccato nel vuoto per dare 1,2-didro-1-propil-2,4-diosso-3,1-(4H)-benzossazina del punto di fusione 95 fino a 96°, un composto nuovo.

In maniera simile a quella descritta nell'esempio 1 questa benzossazina viene convertita al nuovo iluro dimetil-osso-solfonio-2-propil-ammino-benzoil-metiluro del punto di fusione 132 fino a 134° che viene poi fatto reagire con trimetil-ortoformiato per dare 3-metil-solfinil-1-propil-4-chinolone del punto di fusione 126 fino a 128° (da acetone:tere dietilico)

Esempio 6

7-fluoro-3-metilsolfinil-4-chinolone (5,0 g) viene sciolto in butanone molto caldo (250 ml) contenente carbonato di potassio anidro (5,06 g). La so-

sospensione risultante viene agitata e trattata a gocce con dimetilsolfato (2,09 ml). Il miscuglio viene agitato e fatto bollire a ricadere per 1 ora e filtrato mentre ancora molto caldo. Il filtrato viene lasciato raffreddarsi e fornisce un prodotto cristallino. Il prodotto viene raccolto ed essiccato per dare 7-fluoro-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone del punto di fusione 226 fino a 228°.

L'intermedio 7-fluoro-3-metil-solfinil-4-chinolone viene preparato nella maniera che segue.

Una soluzione di acido 2-ammino-4-fluorobenzoico (62 g) in carbonato di sodio acquoso (44 g di carbonato di sodio in 1,6 litri di acqua) viene agitata e trattata a gocce con una soluzione di fosgene (120 g) in toluolo (500 ml) durante 1 ora e 30 minuti. La sospensione risultante viene agitata a temperatura ambiente per 24 ore. Il prodotto solido viene raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua ed essiccato per dare 7-fluoro-1,2-diidro-3,1-4H-benzossazina2,4-dione del punto di fusione 217 fino a 219°.

Un miscuglio di dimetilsolfosido (230 ml), toluolo (300 ml) ed una dispersione acquosa al 50 % in peso/peso di idruro di sodio in olio minerale (20,7 g) viene riscaldato sotto azoto a 65 fino a 70° per 1 ora, poi raffreddato fino a temperatura

ambiente per formare il sale di sodio dell'anione dimetilsolfossido. La sospensione risultante viene agitata sotto azoto ed il benzessazina 2,4-dione (27,5 g) di cui sopra viene aggiunto a dosi. La soluzione risultante viene agitata a temperatura ambiente per 15 minuti e poi versata in etere (3 litri). Il solido risultante viene raccolto mediante filtrazione e sciolto in acqua (300 ml) e la soluzione viene acidificata con acido acetico glaciale fino ad un pH finale di 6,0. La soluzione viene saturata con carbonato di potassio solido. Il precipitato risultante viene raccolto, essiccato e ricristallizzato da etanolo/tere dietilico per dare il nuovo composto 2'-ammino-4'-fluoro-(2-metilsolfinil)-acetofenone del punto di fusione 115 fino a 117°C.

Questo composto (14 g) viene sciolto in trietilortoformiato (160 ml) a 100° sotto azoto. La soluzione risultante viene trattata a gocce con piperidina (7 ml). Il miscuglio viene riscaldato con agitamento a 120°C sotto azoto per 30 minuti lasciando distillar via lo etanolo prodotto, poi raffreddato fino a temperatura ambiente. Il prodotto solido viene raccolto, essiccato e cristallizzato da etanolo impiegando carbone di legana per dare il nuovo composto , 7-fluoro-3-metil-solfinil-4-chinclone del punto di fusione

265°.

Esempio 7

In maniera simile a quella descritta sopra, 2'-ammino-4'-cloro-(2-metil-solfinil)-acetofenone viene fatto reagire con trietilortoformiato in presenza di piperidina per dare il nuovo composto 7-cloro-3-metil-solfinil-4-chinolone del punto di fusione 247 fino a 249°. Questo prodotto (65,8 g) viene sciolto in idrossido di sodio acquoso (14 g di idrossido di sodio in 250 ml di acqua). La soluzione viene agitata energeticamente e trattata a gocce con dimetilsolfato (30 ml) durante 20 minuti. Il miscuglio viene agitato a temperatura ambiente per un altro periodo di 1 ora. Il prodotto solido viene raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua, essiccato e cristallizzato da etanolo impiegando carbone di legna per dare 7-cloro-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone del punto di fusione 245 fino a 247°.

Esempio 8

7-bromo-3-metil-solfinil-4-chinolone (1,07 g) viene sciolto in idrossido di potassio acquoso (0,3 g di idrossido di potassio in 30 ml di acqua). Viene aggiunto dimetilsolfato (0,4 ml) ed il miscuglio viene agitato a temperatura ambiente per 3 ore. Viene aggiunto altro dimetilsolfato (0,5 ml) ed il

miscuglio viene reso basico fino a pH 9,0 mediante aggiunta di KOH acquosa (0,4 N). Il miscuglio risultante viene agitato durante la notte. Il prodotto solido viene raccolto mediante filtrazione e ricristallizzato da etanolo per dare 7-bromo-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone del punto di fusione 248 fino a 249°.

Lo intermedio 7-bromo-3-metil-solfinil-4-chinolone viene preparato nella maniera che segue:

Acido 2-ammino-4-bromobenzoico viene fatto reagire con fosgene per dare 7-bromo-1,2-diidro-3,1-4H-benzossazin-2,4-dione del punto di fusione 260 fino a 262° (con decomposizione). Questo composto viene convertito al nuovo composto 2'-ammino-4'-bromo-(2-metil-solfinil)-acetofenone del punto di fusione 152 fino a 154° (da etanolo). Questo composto viene fatto reagire con trietyl-ortoformiato in presenza di piperidina per dare 7-bromo-3-metil-solfinil-4-chinolone del punto di fusione 255 fino a 256° (da etanolo). Queste reazioni vengono effettuate in maniera simile a quelle descritte nell'esempio 1.

Esempio 9

Una soluzione di 7-cloro-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone (1,25 g) in cloroformio (20 ml) viene aggiunta a gocce ad una soluzione di tricloruro

di fosforo (1,3 ml) in cloroformio (10 ml) a 0 fino a 5°. Il miscuglio viene agitato a temperatura ambiente per 2 ore e poi lasciato a temperatura ambiente durante la notte. Il prodotto solido viene filtrato via, lavato con cloroformio ed essiccato. Il prodotto viene agitato con bicarbonato di sodio acquoso saturo (100 ml) per 30 minuti, poi raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua ed essiccato. La ricristallizzazione da etanolo fornisce 7-cloro-1-metil- β -metiltio-4-chinolone, del punto di fusione 173 fino a 175°.

Esempio 10

Una soluzione di acido 3-cloro-perossi-benzoico (85 %, 6,75 g) in cloroformio (70 ml) viene aggiunta a gocce ad una soluzione agitata di 7-cloro-1-metil- β -metil-solfinil-4-chinolone (6,25 g) in cloroformio (150 ml). La soluzione risultante viene agitata a temperatura ambiente per 2 ore e poi lavata ripetutamente con soluzione satura acquosa di carbonato di sodio per eliminare il perossido. La soluzione risultante viene filtrata su sulfato di magnesio anidro e poi evaporata. Il residuo solido viene cristallizzato da etanolo impiegando carbone di legna per dare 7-cloro-1-metil- β -metsulfonil-4-chinolone del punto di fusione 241 fino a 242°.

Esempio 11

Dimetil-solfato (2,2 ml) viene aggiunto a gocce ad un miscuglio agitato di 7-cloro-6-metossi-3-metil-tio-4-chinolone (5,42 g., contenente un pò di 5-cloro-isomero), carbonato di potassio anidro (3,2 g) e butanone (400 ml). Il miscuglio viene fatto bollire a ricadere durante la notte e filtrato mentre ancora molto caldo. Il filtrato molto caldo viene raffreddato per provocare la cristallizzazione del prodotto 7-cloro-6-metossi-3-metil-tio-4-chinolone del punto di fusione 220 fino a 222°.

Il materiale di partenza per la reazione di cui sopra viene preparato come segue:

Sodio (7,65 g) viene sciolto in metanolo anidro (450 ml) e la soluzione viene evaporata fino a secco. Il metossido di sodio risultante viene sospeso in etere dietilico anidro (300 ml). La sospensione viene agitata a 0° e viene aggiunto a gocce metiltioacetato di metile (40 g). Il miscuglio viene agitato a 0° per 1 ora e poi trattato a gocce con metilformiato (21 g). Il miscuglio viene agitato a 0° per 1 ora e poi agitato durante la notte a temperatura ambiente. La sospensione risultante di solido viene estratta con acqua (300 ml) e l'estratto acquoso viene regolato a 333 ml con acqua. L'estratto acquoso contenente

te metil-3-idrossi-2-metiltio-acrilato, sale di sodio (0,33 moli) viene aggiunto ad una soluzione agitata di 3-cloro-4-metossi-anilina (52 g) in un miscuglio di acqua (800 ml) ed acido cloridrico 11,6 N (33 ml) a 0°. Il miscuglio viene agitato per 30 minuti e il prodotto viene raccolto mediante filtrazione per dare il nuovo composto intermedio metil-3-(3-cloro-4-metossi-anilino)-2-metil-tio-acrilato del punto di fusione 110 fino a 112°. Questo acrilato (77,6 g) viene aggiunto ad etere difenilico (200 ml) ed agitato a 250° sotto azoto. Dopo agitamento a 250° per 15 minuti, il miscuglio viene raffreddato. Il precipitato risultante viene raccolto mediante filtrazione per dare il nuovo composto intermedio 7-cloro-6-metossi-3-metiltio-4-chinolone del punto di fusione 288 fino a 290° (decomposizione). L'esame mediante cromatografia su strato sottile mostra la presenza di una piccola quantità del corrispondente 5-cloro-isomero.

Esempio 12

7-cloro-6-metossi-1-metil-3-metil-tio-4-chinolone (1,5 g) viene sciolto din diclorometano (75 ml) e la soluzione risultante viene trattata a gocce a -20° con una soluzione di acido-3-cloro-perbenzoico (85 %, 1,003 g) in diclorometano (75 ml). Il miscu-

glio di reazione viene versato in bicarbonato di sodio acquoso saturo (300 ml) ed il miscuglio viene estratto con diclorometano (4 volte con 50 ml ogni volta). L'estratto organico privo di perossido viene essiccato ed evaporato. Il solido risultante viene ricristallizzato da etil-acetato:metanolo per dare 7-cloro-6-metossi-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone del punto di fusione 263 fino a 265°.

Esempio 13

In maniera simile a quella descritta nell'esempio 11, gli appropriati chinoloni 1-non sostituiti vengono metilati per dare i seguenti composti (a) fino a (e). I composti (f) fino ad (n) vengono preparati in maniera simile eccetto che per composti (f) fino a (j) la metilazione viene effettuata in idrossido di potassio acquoso a 0 fino a 5° e in idrossido di sodio acquoso a temperatura ambiente per i composti (k) fino a (n).

- (a) 1-metil-3-metil-tio-7-trifluorometil-4-chinolone, punto di fusione 160 fino a 162°.
- (b) 7-terz.-butil-1-metil-3-metil-tio-4-chinolone, punto di fusione 165 fino a 168° (da etilacetato).
- (c) 7-cloro-1,6-dimetil-3-metiltio-4-chinolone, punto di fusione 211 fino a 212° (da etanolo).
- (d) 1,5,7-trimetil-3-metil-tio-4-chinolone, punto

di fusione 146 fino a 147° (da etanolo).

(e) 5,7-dicloro-1-metil-3-metil-tio-4-chinolone,
punto di fusione 194 fino a 195°.

(f) 7-metossi-1-metil-3-metiltio-4-chinolone,
punto di fusione 155 fino a 157° (da etilacetato:
petrolio leggero)

(g) 8-fluoro-1-metil-3-metiltio-4-chinolone, punto
di fusione 145 fino a 147°

(h) 7-cloro-3-etiltio-1-metil-4-chinolone, punto di
fusione 146 fino a 148° (da etanolo)

(l) 6-acetil-1-metil-3-metiltio-4-chinolone, punto
di fusione 183 fino a 184° (da etil-acetato : petro-
lio leggero)

(j) Un miscuglio di isomeri di 7-acetil-1-metil-3-
metiltio-4-chinolone e 5-acetil-1-metil-3-metiltio-
4-chinolone del punto di fusione 148 fino a 150°.

(k) 6-cloro-7-metossi-1-metil-3-metiltio-4-chinolo-
ne, punto di fusione 227 fino a 229° (da butanone)

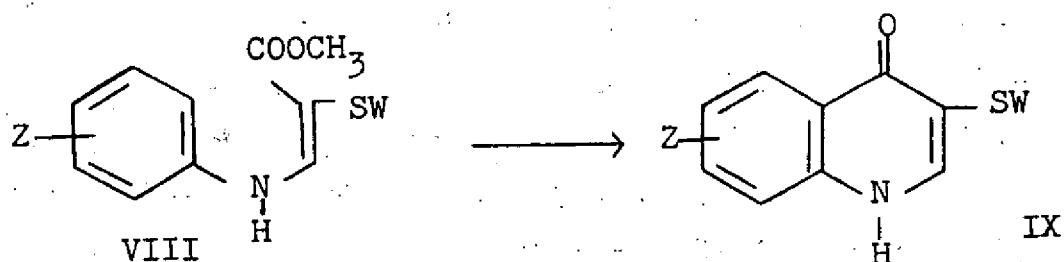
(l) 7-fluoro-6-metossi-1-metil-3-metiltio-4-chinolo-
ne, punto di fusione 210 fino a 212° (da etanolo)

(m) 1-metil-3-metil-tio-7-isopropil-4-chinolone,
punto di fusione 114 fino a 115° (da etanolo :ete-
re dietilico).

(n) un miscuglio isomerico di 7-fluoro- e 5-fluoro-
1-metil-3-metiltio-4-chinolone.

Gli isomeri vengono separati mediante cromatografia in liquido a pressione elevata su gel di silice. La eluizione con etilacetato ad un regime di flusso di 200 ml per minuto fornisce 7-fluoro-1-metil-3-metil-tio-4-chinolone del punto di fusione 261 fino a 263°.

Gli 1-H-4-chinoloni richiesti per le reazioni di cui sopra vengono preparati in maniera simile a quella descritta nell'esempio 11. La anilina appropriata viene convertita allo estere acrilato della formula VIII che viene poi ciclizzato per dare il chinolone della formula IX.



In questa maniera vengono preparati i seguenti nuovi intermedi

Acrilati della formula VIII

<u>Z</u>	<u>W</u>	<u>p.f.</u>
3-CF ₃	CH ₃	73-75
3-t-butyl	CH ₃	53-54
3-Cl-4-CH ₃	CH ₃	88-90

3,5-(CH ₃) ₂	CH ₃	94-96
3,5-Cl ₂	CH ₃	124-128
3-OCH ₃	CH ₃	76-78
2-F	CH ₃	oil
3-Cl	C ₂ H ₅	56-58
4-OCOCH ₃	CH ₃	85-87
3-OCOCH ₃	CH ₃	73-75
3-OCH ₃ -4-Cl	CH ₃	115-116
3-F-4-OCH ₃	CH ₃	85-86
3-isopropil	CH ₃	50-52
3-F	CH ₃	83-86

Chinoloni della formula IX

<u>Z</u>	<u>W</u>	<u>Punto di fusione</u>
7-CF ₃ *	CH ₃	300-305
7-t-butil	CH ₃	239-240
7-Cl-6-CH ₃	CH ₃	310
5,7-(CH ₃) ₂	CH ₃	238-240
5,7-Cl ₂	CH ₃	314-316
7-OCH ₃ *	CH ₃	218-220
8-F	CH ₃	213-215
7-Cl	C ₂ H ₅	248-250
6-COCH ₃	CH ₃	265-269
7-COCH ₃ *	CH ₃	189-191
6-Cl-7-OCH ₃ *	CH ₃	315-320 (dec)
6-OCH ₃ -7-F*	CH ₃	292-294
7-isopropil	CH ₃	149-151
7-F*	CH ₃	234-236

* E' presente anche il corrispondente 5-isomero. Il prodotto usato per lo stadio successivo senza alcuna separazione di isomeri.

Esempio 14

In maniera simile a quella descritta nell'esempio 12, i sulfuri (a) fino a (k) dell'esempio 13, vengono ossidati ai seguenti solfossidi:

- (a) 1-metil-3-metilsolfinil-7-trifluoro-metil-4-chinolone, punto di fusione 218 fino a 220°
(da cicloesano : etilacetato)
- (b) 7-terz.butil-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone, punto di fusione 209 fino a 210° (da butanone)
- (c) 7-cloro-1,6-dimetil-3-metil-solfinil-4-chinolone, punto di fusione 257 fino a 258° (da etanolo)
- (d) 1,5,7-trimetil-3-metilsolfinil-4-chinolone, punto di fusione 248 fino a 250° (da etanolo)
- (e) 5,7-dicloro-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone, punto di fusione 241 fino a 242° (da etanolo)
- (f) 7-metossi-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone, punto di fusione 233 fino a 235° (da etilacetato : petrolio leggero)
- (g) 8-fluoro-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone, p.f. 161-162° (da etilacetato: petrolio leggero).
- (h) 7-cloro-3-etilsolfinil-1-metil-4-chinolone, p.f. 180-182° (da etilacetato : etanolo)
- (i) 6-acetil-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone,

punto di fusione 254 fino a 255° (da etilacetato: metanolo)

(j) 7-acetil-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone,
punto di fusione 245 fino a 246°.

Questo composto viene isolato evaporando l'estratto organico per dare un solido che viene purificato (compreso allontanamento del 5-acetil-isomero) mediante chromatografia in liquido a pressione elevata. Viene impiegata una colonna da 5,7 cm per 30 cm contenente 420 g di gel di silice ricoperta di ottadecilsilano ad 11 %. Il prodotto viene eluito in maniera a fase inversa con metanolo : acqua 35 : 65 a 100ml per minuto.

(k) 6-cloro-7-metossi-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone, punto di fusione 278 fino a 279° (da etanolo).

Esempio 15

In maniera simile a quella descritta nell'esempio 11, viene preparata una soluzione acquosa di 3-idrossi-2-metil-tio-acrilato impiegando 17,5 g di sodio, 91,2 g di metiltioacetato di metile e 54,9 g di metilformiato. Questo prodotto viene poi fatto reagire con N-metil-3-etilanilina (101 g) in maniera simile a quella descritta nell'esempio 11 ed il prodotto viene isolato mediante estrazione con etilacetato per dare metil-2-(3-etil-N-metilanilino)-1-

metiltiacrilato come olio. Acido solforico concentrato (10 ml) viene aggiunto a gocce ad una soluzione agitata di questo acrilato (10 g) in anidride acetica (20 ml) a temperatura ambiente provocando la ebollizione del miscuglio. Il miscuglio viene raffreddato fino a temperatura ambiente, versato su ghiaccio/acqua (300 ml) ed estratto con etilacetato (3 volte con 200 ml ogni volta) e poi diclorometano (2 volte con 150 ml ogni volta). Gli estratti riuniti vengono essiccati ed evaporati per dare un miscuglio degli isomeri (5-etil-1-metil-3-metiltio-4-chinolone e 7-etil-1-metil-3-metil-tio-4-chinolone, isolati come solido oleoso. Gli isomeri vengono separati mediante cromatografia in liquido a pressione elevata impiegando una cartuccia da 5,7 cm per 30 cm contenente 325 g di gel di silice.

La eluizione con diclorometano : isopropanolo 96 : 4 ad un regime di flusso di 200 ml per minuto fornisce gli isomeri:

- (a) 5-etil-1-metil-3-metiltio-4-chinolone del punto di fusione 148 fino a 150°, e
- (b) 7-etil-1-metil-3-metil-tio-4-chinolone, del punto di fusione 138 fino a 140°.

I prodotti (a) e (b) vengono cristallizzati da toluolo e caratterizzati mediante risonanza magnetica.

ca nucleare. I composti che seguono vengono preparati in maniera simile senza impiego di cromatografia in liquido a pressione elevata.

- (c) 1-metil-3-propil-tio-4-chinolone, punto di fusione 74 fino a 76° (da etilacetato : petrolio leggero)
- (d) 3-etiltio-1-metil-4-chinolone, punto di fusione 115 fino a 117° (da etanolo : etero dietilico)
- (e) 3-n-butiltio-1-metil-4-chinolone, punto di fusione 53 fino a 55° (da etilacetato : petrolio leggero)
- (f) 8-metossi-1-metil-3-metil-tio-4-chinolone, punto di fusione 133 fino a 135° (da etilacetato : petrolio leggero).
- (g) Un miscuglio degli isomeri 1,6,7-trimetil-3-metiltio-4-chinolone ed 1,5,6-trimetil-3-metiltio-4-chinolone, punto di fusione 132 fino a 134°.

Gli acrilati intermedi per i chinoloni (c) fino a (g) di cui sopra vengono isolati come oli che vengono ciclizzati fino ai chinoloni senza purificazione.

Esempio 16

In maniera simile a quella descritta nell'esempio 12, i sulfuri (a) fino a (g) dell'esempio 15 vengono ossidati fino a seguenti solfossidi:

- (a) 5-etil-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone, pun-

to di fusione 196 fino a 197°. Prodotto purificato mediante cristallizzazione da etanolo seguito da cromatografia in liquido a pressione elevata su gel di silice ed eluizione con cloruro di metilene : isopropanolo (9:1) ad un regime di flusso di 200 ml per minuto.

- (b) 7-etil-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone, punto di fusione 227 fino a 229°
- (c) 1-metil-3-propil-solfinil-4-chinolone, punto di fusione 153 fino a 155°. Purificato mediante chromatografia in strato sottile preparativa su gel di silice impiegando diclorometano : etanolo 95:5 come eluente ed estraendo il prodotto con etanolo
- (d) 3-etil-solfinil-1-metil-4-chinolone, punto di fusione 160 fino a 163°. Purificato come descritto sopra per (c)
- (e) 3-n-butil-solfinil-1-metil-4-chinolone, punto di fusione 105 fino a 106°. Purificato come descritto sopra per (c) dopo la cristallizzazione da etil-acetato : petrolio leggero e poi da toluolo : etere dietilico
- (f) 8-metossi-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone, punto di fusione 147 fino a 148° (da etil-acetato : petrolio leggero)

Prodotto dalla ossidazione dell'esempio 15 (g), isolato mediante estrazione con diclorometano. Un prodotto purificato mediante cromatografia in liquido a pressione elevata su gel di silice. Eluizione con etilacetato : cloruro di metilene : etanolo (45:45:10) a 200 ml per minuto fornisce:

- (g) 1,5,6-trimetil-3-metilsolfinil-4-chinolone, punto di fusione 250 fino a 252° (da etanolo) e
- (h) 1,6,7-trimetil-3-metil-solfinil-4-chinolone, punto di fusione 253 fino a 254° (da etanolo).

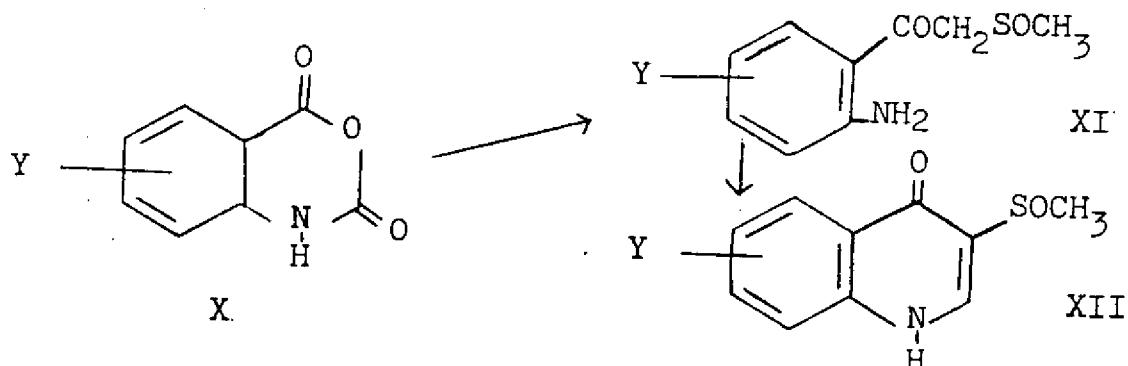
Esempio 17

In maniera simile a quella descritta nell'esempio 6, gli appropriati chinoloni 1-non sostituiti vengono metilati per dare i seguenti composti (a) fino a (f).

- (a) 6-metossi-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone, punto di fusione 189 fino a 190°
- (b) 6-fluoro-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone, punto di fusione 239 fino a 241° (da etanolo)
- (c) 6,7,8-trimetossi-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone, punto di fusione 178 fino a 179°.
- (d) 1,8-dimetil-3-metil-solfinil-4-chinolone, punto di fusione 199 fino a 200°
- (e) 8-cloro-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone, punto di fusione 170 fino a 171°.

(f) 1,7-dimetil-3-metilsolfinil-4-chinolone, punto di fusione 224 fino a 226° (da etanolo)

Gli 1-H-4-chinoloni richiesti per le reazioni di cui sopra vengono preparati in maniera simile a quella descritta nell'esempio 6. L'appropriato acido antranilico viene convertito alla benzossazina X che viene poi convertita al β -chetosolfossido XI che subisce poi la chiusura dell'anello per dare lo 1-H-chinolone XII



In questa maniera vengono preparati i seguenti nuovi intermedi. Quando richiesto, la cristallizzazione viene effettuata con etanolo oppure etilacetato.

Benzossazine e β -chetosolfossidi

<u>Y</u>	<u>Punto di fusione di X</u>	<u>Punto di fusione di XI</u>
6- OCH_3	234-236	125-126
6-F	256-258*	95-97
6,7,8-(OCH_3) ₃	250-252	97-98
8- CH_3	278-280	148-149
8-Cl	229-232	132-133
7- CH_3	*	104-105

* composto noto

Chinoloni della formula XII

<u>Y</u>	<u>Punto di fusione del composto</u>
6-OCH ₃	255-257
6-F	214-215
6,7,8-(OCH ₃) ₃	171-173
8-CH ₃	249-250
8-Cl	238-240
7-CH ₃	238-240

Esempio 18

Un miscuglio di 3-metilsolfinil-4-chinolone (1,035 g), carbonato di potassio anidro (1,38 g), n-butil-bromuro (0,685 g) ed acetone secco (50 ml) viene trattata a ricadere per 24 ore. Il miscuglio viene filtrato ed il filtrato viene evaporato fino a secco. L'olio risultante viene sciolto in cloroformio (50 ml). La soluzione viene lavata con acqua, essiccata ed evaporata. L'olio residuo viene tritato con petrolio leggero per dare il prodotto solido 1-n-butil-3-metil-solfinil-4-chinolone, punto di fusione 103 fino a 105°.

In maniera simile, 3-metil-solfinil-4-chinolone viene alchilato con i seguenti agenti alchilanti R₁₀-V dove V = Br oppure Cl per dare i prodotti 1-R₁₀-3-metil-solfinil-4-chinoloni con i punti di

fusione dati appresso:

<u>R₁₀</u>	<u>V</u>	<u>Punto fi fusione del prodotto</u>
n-pentile	Br	83-85
n-esile	Br	77-78 *
benzile	Br	210-212 *
allile	Br	144-146
propargile	Br	245 (dec.)
CH ₂ COOC ₂ H ₅	Cl	229-230
CH ₂ CH ₂ OH	Br	190-191
3,4-dimetossi- benzile	Cl	151-152 **

* ricristallizzato da petrolio leggero

** ricristallizzato da etilacetato

Esempio 19

Impiegando il metodo descritto nell'esempio 12, vengono effettuate le seguenti ossidazioni con acido 3-cloro-perbenzoico come agente ossidante.

(a) 7-metossi-1-metil-3-metiltio-4-chinolone viene ossidato in cloroformio a 0 fino a 5° per dare 7-metossi-1-metil-3-metil-solfonil-4-chinolone, punto di fusione 212 fino a 214° (da etilacetato: metanolo).

(b) 7-fluoro-1-metil-3-metil-tio-4-chinolone viene ossidato in diclorometano a 20° per dare 7-fluoro-1-metil-3-metil-sulfonil-4-chinolone, punto

di fusione 231 fino a 236° (da etanolo).

- (c) 1-metil-3-metil-solfinil-7-trifluorometil-4-chinolone viene ossidato in diclorometano a 0° per dare 1-metil-3-metilsulfonil-7-trifluorometil-4-chinolone, punto di fusione 300 fino a 301° (da metanolo : etil-acetato)
- (d) 3-n-butiltio-1-metil-4-chinolone viene ossidato in cloroformio a 0° per dare 3-n-butylsulfonil-1-metil-4-chinolone, punto di fusione 107 fino a 107,5° (da etilacetato : etanolo)
- (e) 3-etiltio-1-metil-4-chinolone viene ossidato in diclorometano a 20° per dare 3-etil-sulfonil-1-metil-4-chinolone, punto di fusione 164 fino a 166°.
- (f) 7-terz.-butil-1-metil-3-metilsulfonil-4-chinolone viene ossidato in cloroformio a 20° per dare 7-terz.-butil-1-metil-sulfonil-4-chinolone, punto di fusione 247 fino a 248° (da etanolo).

Esempio 20

Un miscuglio di 7-metossi-1-metil-3-metiltio-4-chinolone (8,23 g), acido acetico glaciale (75ml) ed acido bromidrico (75 ml) viene agitato e fatto bollire a ricadere per 2 giorni. Il miscuglio viene raffreddato e versato in bicarbonato di sodio acquoso saturo (500 ml). Il precipitato risultante viene

raccolto mediante filtrazione ed essiccato per dare 7-idrossi-1-metil-3-metiltio-4-chinolone, punto di fusione 285 fino a 288°.

Un miscuglio di questo composto (1,65 g), carbonato di potassio (3,105 g), 1-iodobutano (1,5 g) ed acetone secco (150 ml) viene trattato a ricadere durante la notte. Il miscuglio di reazione molto caldo viene filtrato. Il filtrato viene evaporato per dare un solido appiccicoso che viene triturato con etere dietilico per dare 7-n-butossi-1-metil-3-metiltio-4-chinolone, punto di fusione 88 fino a 92°.

Una porzione di questo solfuro viene ossidata con acido 3-cloro-perbenzoico in cloroformio a -20° in maniera analoga a quella descritta nell'esempio 12 per dare 7-n-butossi-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone, punto di fusione 148 fino a 150° (da etilacetato : petrolio leggero).

Esempio 21

(a) In maniera simile a quella descritta nel-l'esempio 12, il composto 7-fluoro-6-metossi-1-metil-3-metiltio-4-chinolone dell'esempio 13 viene ossidato per dare 7-fluoro-6-metossi-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone, punto di fusione 263 fino a 264° (da etanolo).

(b) In maniera simile, il composto 1-metil-3-

metiltio-7-isopropil-4-chinolone dell'esempio 13 viene ossidato per dare il composto 1-metil-3-metil-solfinil-7-isopropil-4-chinolone, punto di fusione 214 fino a 215° (da etanolo).

Esempio 22

Impiegando i metodi descritti dell'esempio 11 e nell'esempio 12, 3-metil-tio-anilina viene convertita a metil-3-(3-metil-tio-anilino)-2-metil-tio-acrilato, punto di fusione 90 fino a 92°. Questo acrilato viene ciclizzato per dare 3,7-bis-(metiltio)-4-chinolone, punto di fusione 197 fino a 200°, contenente il corrispondente 5-metiltio-isomero. Questo prodotto viene metilato con dimetilsolfato in idrossido di potassio acquoso a temperatura ambiente per dare un miscuglio di 1-metil-3,7-bis-(metiltio)-4-chinolone ed 1-metil-3,5-bis-(metiltio)-4-chinolone. Questo miscuglio viene preparato mediante cromatografia in liquido a pressione elevata per dare 1-metil-3,7-bis-(metiltio)-4-chinolone, punto di fusione 154 fino a 155° (da etanolo). La ossidazione di questo composto con acido 3-cloroperbenzico fornisce 1-metil-3-metilsolfinil-7-metiltio-4-chinolone punto di fusione 196 fino a 198° (da etanolo).

Esempio 23

In maniera simile a quella descritta nell'esempio 22, vengono preparati i seguenti composti:
3-(3-cloro-4-fluoro-anilino)-2-metil-tio-acrilato, punto di fusione 80 fino a 82°. La ciclizzazione fornisce un miscuglio di isomeri di 7-(e 5)-cloro-6-fluoro-3-metiltio-4-chinolone, punto di fusione 250 fino a 252°. Questo prodotto viene metilato per dare un miscuglio isomeri di 7-(e 5)-cloro-6-fluoro-1-metil-3-metiltio-4-chinolone, punto di fusione 90 fino a 93°. La ossidazione di questo prodotto con acido 3-cloro-perbenzico fornisce un miscuglio isomeri di 7-(e 5)-cloro-6-fluoro-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone, del punto di fusione 236 fino a 237°.

Esempio 24

Nella preparazione di compresse, il miscuglio che segue viene granulato a secco e compresso in una macchina pastigliatrice per dare compresse contenenti 10 mg di ingrediente attivo: 6,7-dimetossi-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone 10 g
lattosio 5 g
fosfato di calcio 5 g
amido di granoturco 5 g

In maniera simile vengono preparate compresse contenenti 25 mg di ingrediente attivo.

Esempio 25

In maniera simile a come descritto nell'esempio 24 vengono preparate compresse contenenti 10 mg oppure 25 mg di 1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone come ingrediente attivo.

Esempio 26

Nella preparazione di compresse ricoperte di materiale enterico, le compresse descritte negli esempi 24 e 25 vengono rivestite di un sottile rivestimento di vernice shellac, seguita da 20 ricopimenti di acetoftalato di cellulosa.

Esempio 27

Nella preparazione di capsule, un miscuglio di parti uguali in peso di 6,7-dimetossi-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone e fosfato di calcio viene incapsulato in capsule di gelatina dura, ciascuna capsula contenendo 10 mg di ingrediente attivo.

Capsule contenenti 25 mg di ingrediente attivo vengono preparate in maniera simile.

Esempio 28

In maniera simile a quella descritta nell'esempio 27, vengono preparate capsule contenenti 10 mg o 25 mg di 1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone come ingrediente attivo.

Esempio 29

Nella preparazione di capsule ricoperte di materiale enterico, le capsule degli esempi 27 e 28 vengono ricoperte con acetoftalato di cellulosa in maniera usuale.

Esempio 30

Nella maniera descritta nell'esempio 24 vengono preparate compresse contenenti 10 mg o 25 mg di uno dei seguenti ingredienti attivi:

7-fluoro-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone,
7-cloro-6-metossi-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone,
7-terz.-butil-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone.

Esempio 31

Nella maniera descritta nell'esempio 27 vengono preparate capsule contenenti 10 mg oppure 25 mg degli ingredienti attivi elencati nell'esempio 30.

Esempio 32

Supposte del peso di 1 g e contenenti 25 mg di ingrediente attivo vengono preparate in maniera usuale impiegando una base costituita da:

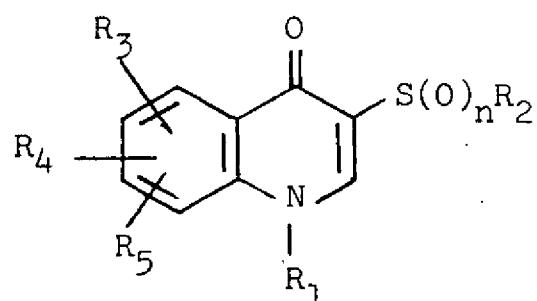
polietilenglicole	4000	33 %
polietilenglicole	6000	47 %
acqua		20 %

Gli ingredienti attivi adatti comprendono quel-

li elencati negli esempi 24, 25 e 30.

RIVENDICAZIONI

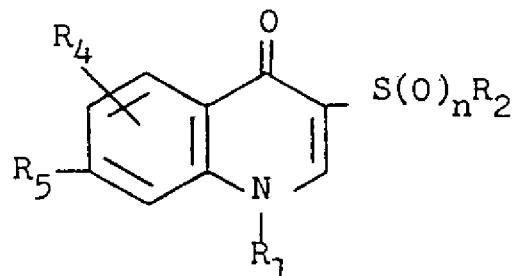
1. Composti chinolonici della formula generale:



in cui n è 0, 1 oppure 2; R₁ è inf.alchile eventualmente sostituito da idrossi oppure C₁₋₄-alcossi-carbone; allile; propinile o fenil-inf.alchile in cui l'anello del fenile è eventualmente sostituito da 1 o 2 gruppi C₁₋₄-alcossi; R₂ è C₁₋₄-alchile; ed R₃, R₄ ed R₅, che possono essere uguali o differenti, sono idrogeno, inf.alchile, inf.alcossi, inf.alcanoile, alogeno, trifluorometile od inf.alchiltio, con le condizioni che:

- (a) quando R₃, R₄ ed R₅ sono idrogeno, R₂ è metile ed R₁ è inf.alchile, R₁ contenga più di un atomo di carbonio e
- (b) quando R₃ ed R₄ sono idrogeno, R₅ è idrogeno oppure 7-metile ed R₁ è etile, R₂ contenga più di un atomo di carbonio.

2. Composti chinolonici della formula generale



in cui n è 0, 1 oppure 2; R₁ è C₁₋₄-alchile, R₂ è C₁₋₄-alchile e

(a) R₅ è idrogeno ed R₄ è 6-inf.alcossi, 8-inf.alcossi, 5-alogeno oppure 6-alogeno;

(b) R₄ è idrogeno ed R₅ è alogeno, inf.alchile, inf.alcossi, trifluorometile od inf.alchiltio;
oppure

(c) R₅ è alogeno, inf.alcossi od inf.alchile ed R₄ è 6-inf.alchile, 6-inf.alcossi o 6-alogeno di un valore
differente da R₅, con la condizione che quando
R₄ è idrogeno, R₅ è 7-metile ed R₁ è etile, R₂
contenga più di un atomo di carbonio.

3. Composto secondo la rivendicazione 2, in cui
R₁ ed R₂ sono metile.

4. Composto secondo la rivendicazione 2, in cui
R₄ è idrogeno ed R₅ è alogeno, inf.alchile o trifluorometile.

5. Composto secondo la rivendicazione 4, in cui

R_5 è alogeno.

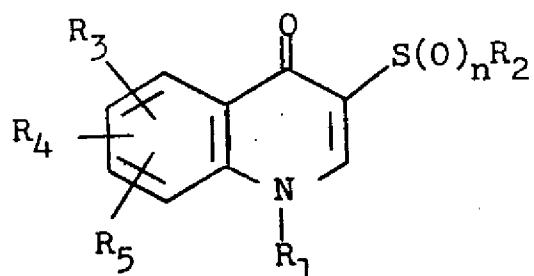
6. Composto secondo la rivendicazione 2, in cui R_4 è 6-inf.alcossi ed R_5 è alogeno od inf.alcosi.

7. Composto secondo la rivendicazione 2, in cui R_4 è 6-alogeno ed R_5 è inf.alcossi.

8. Composto secondo la rivendicazione 4, in cui R_5 è $C_1 - C_4$ -alchile.

9. 7-fluoro-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone.

10. Composizioni terapeutiche comprendenti come ingrediente attivo un composto chinolonico della formula generale:



in cui n è 0, 1 oppure 2; R_1 è inf.alchile eventualmente sostituito da idrossi oppure da C_{1-4} -alcossi-carbonile; allile; propinile o fenil-inf.alchile in cui l'anello del fenile è eventualmente sostituito da 1 o 2 gruppi C_{1-4} -alcossi; R_2 è C_{1-4} -alchile con la condizione che quando n è 0, R_2 sia metile; ed R_3 , R_4 ed R_5 , che possono essere uguali o differenti,

sono idrogeno, inf.alchile, inf.alcossi, inf.alcanoile, alogeno, trifluorometile od inf.alchiltio, insieme con un veicolo farmaceuticamente accettabile.

11. Composizioni terapeutiche secondo la rivedicazione 10, in forma di dose unitaria.

12. Composizioni terapeutiche secondo la rivedicazione 11, in cui il dosaggio unitario di ingrediente attivo è 10 o 25 mg.

13. Composizione terapeutica secondo la rivendicazione 12, in forma di compresse, capsule o supposte.

14. Composizione terapeutica secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 10 a 13, in cui il composto di chinolone è come definito in qualsiasi delle rivendicazioni da 2 a 8.

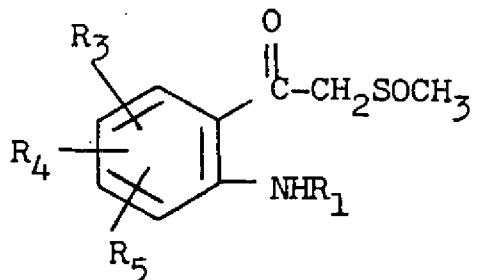
15. Composizioni terapeutiche secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 10 a 13, in cui il composto di chinolone è 7-fluoro-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone.

16. Composizioni terapeutiche secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 10 a 13, in cui il composto di chinolone è 1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone.

17. Composti della formula generale definiti nella rivendicazione 10 per l'impiego come agenti antiipertensivi.

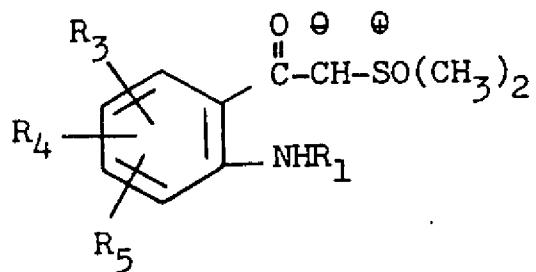
18. Procedimento per la preparazione dei composti

chinolonici secondo la rivendicazione 1, in cui n è 1 ed R₂ è metile, il quale procedimento comprende l'operazione di fare reagire un β-chetosolfossido della formula generale



in cui R₁, R₃, R₄ ed R₅ sono come definiti nella rivendicazione 1, con un tri-(inf.alchil)-ortoformiato.

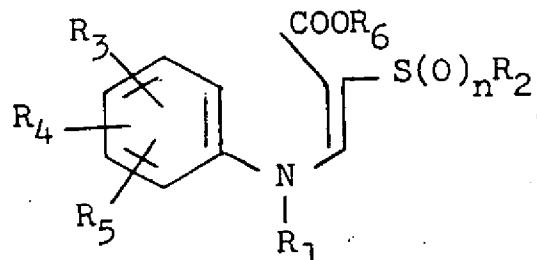
19. Procedimento per la preparazione di composti chinolonici secondo la rivendicazione 1, in cui n è 1 ed R₂ è metile, il quale procedimento comprende l'operazione di fare reagire un iluro della formula generale:



in cui R₁, R₂, R₃, R₄ ed R₅ sono come definiti nella rivendicazione 1, con un tri-(inf.alchil)-ortoformiato.

20. Procedimento per la preparazione di composti

chinolonici secondo la rivendicazione 1, comprendente la ciclizzazione di un acrilato della formula generale



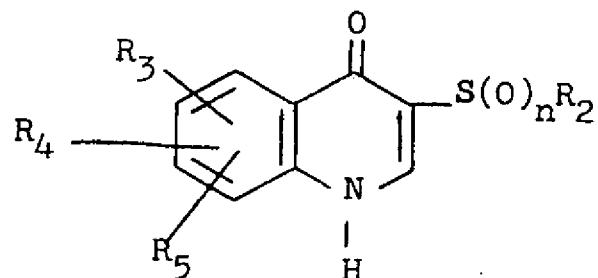
in cui R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ed R_5 sono come definiti nella rivendicazione 1, ed R_6 è inf.alchile.

21. Procedimento secondo la rivendicazione 20, in cui \underline{n} è 1.

22. Procedimento per la preparazione di composti chinolonici secondo la rivendicazione 1, comprendente la alchilazione del corrispondente chinolone 1-non sostituito.

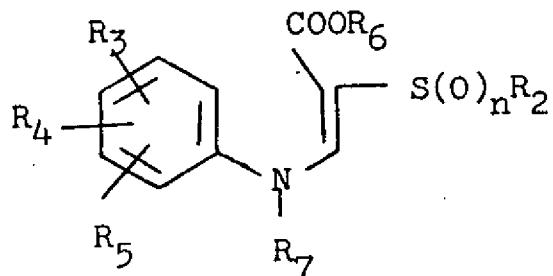
23. Procedimento per la preparazione di composti chinolonici secondo la rivendicazione 1, in cui \underline{n} è 1 oppure 2, comprendente la ossidazione del corrispondente chinolone in cui \underline{n} è 0 oppure 1.

24. Composti di chinolone della formula generale:



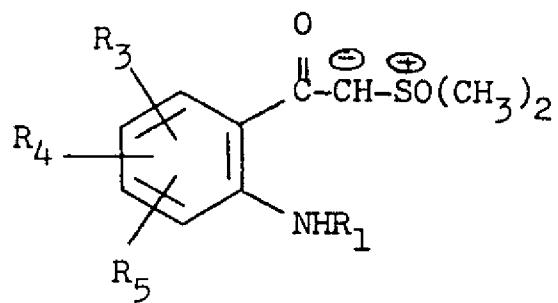
in cui n è 0, 1 oppure 2, R_2 è C_{1-4} -alchile ed R_3 , R_4 ed R_5 che possono essere uguali o differenti sono idrogeno, inf.alchile, inf.alcossi, inf.alcanoile, alogeno, trifluorometile od inf.alchiltio, con la condizione che, quando R_3 , R_4 ed R_5 sono idrogeno, R_2 contenga più di un atomo di carbonio.

25. Acrilati della formula generale:



in cui n è 0, 1 oppure 2; R_7 è idrogeno, inf.alchile eventualmente sostituito da idrossi oppure C_{1-4} -alcossi-carbonile; allile; propinile o fenil-inf.alchile in cui l'anello fenilico è eventualmente sostituito da 1 o 2 gruppi C_{1-4} -alcossi; R_2 è C_{1-4} -alchile; ed R_3 , R_4 ed R_5 , che possono essere uguali o differenti, sono idrogeno, inf.alchile, inf.alcossi, inf.alcanoile, alogeno, trifluorometile od inf.alchiltio; ed R_6 è inf.alchile.

26. Iului della formula generale:

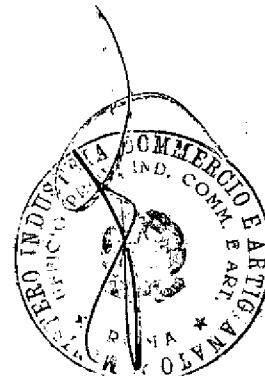


in cui R_1 , R_3 + R_4 ed R_5 sono come definiti nella rivendicazione 1 con le condizioni che

- (a) almeno una fra R_3 , R_4 ed R_5 sia differente da idrogeno e
- (b) quando R_3 ed R_4 sono idrogeno ed R_5 è 4-metile, R_1 sia metile.

p.p. THE BOOTS COMPANY LIMITED

SOCIETÀ ITALIANA
COMMERCIO E ARTI
INDUSTRIE
Moult



L'Ufficiale Rosante

45 novembre 1979

LEGGE SUI BREVETTI, 1977 1979/39505

Formulario dei brevetti n° 1/77
(Regole 6, 16, 19)

Il verificatore
Ufficio Brevetti
25 Southampton Buildings
London WC2A 1AY

RICHIESTA PER IL RILASCIO DI UN BREVETTO

Il rilascio di un brevetto viene richiesto dal sottoscritto in base alla presente domanda

I Riferimento del richiedente o
dell'agente (inserire se disponibile) P/70
II Titolo dell'invenzione "Agenti terapeutici"

III Richiedente(i) (vedasi nota 2)

Nome (primo o solo Richiedente) THE BOOTS COMPANY LIMITED

Indirizzo: 1 THANE ROAD WEST, NOTTINGHAM, NG2 3AA
BRITISH

Nazionalità

Nome (del secondo Richiedente, se più di uno)

Indirizzo

Nazionalità

IV Inventore (vedasi nota 3)

(b) una affermazione è fornita sul formulario per
brevetti n° 7/77

V Autorizzazione di agente (vedasi nota 4)

R.D. WALDMAN

2

v) Indirizzo di servizio (vedasi nota 5)

THE BOOTS COMPANY LIMITED,
PATENTS SECTION,
PENNYFOOT STREET, NOTTINGHAM

V. I. dichiarazione di priorità (vedasi nota 6)

Paese	data di deposito	n° di deposito
UK	23/3/79	7910558

VII] La domanda rivendica una data precedente in base alla sezione 8(3), 12(5), 15(4) oppure 37(4) (vedasi nota 7)

n° di domanda o di brevetto e data di
precedente deposito

IX **Lista di controllo (da riempire da parte del Richiedente o dell'agente)**

A. La comanda contiene il seguente
n° di foglio(i):

1 Richiesta / foglio 1 Documento priorità

2 descrizione 5 " 2 traduzione documento di priorità

3 rivendicazione 1 " 3 Richiesta di ricerca

4 disegno 1 " 4 Indicazione di inventore
e diritto di applicaria

5 Estratto * nessun deposito" introdotto per errore

5 Autorizzazione separata di

X Si suggerisce che la figura n° dei d
accompagni l'estratto quando pubblicato.

XI Fauna (vedasi nota 8)

১০৩

Foto (illegible)

Riunione autorizzata

NOTE:

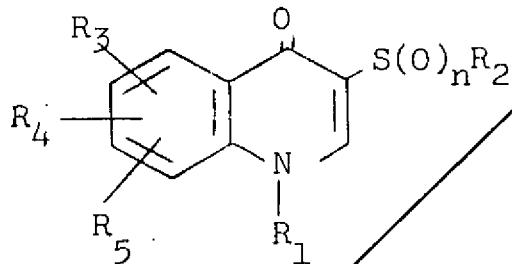
1. Questo formulario, quando completato, dovrebbe venire portato od inviato all'Ufficio Brevetti insieme con la tassa prescritta e due copie della descrizione della invenzione.
2. Il nome, l'indirizzo e la nazionalità di ciascun Richiedente debbono venire indicati negli spazi forniti in III. Nomi di persone naturali devono venire indicati interamente. Società debbono venire designate dalla loro ragione sociale. Se vi sono più di due Richiedenti, l'informazione concernente il terzo (ed ulteriori) Richiedente deve venire data su un foglio separato.
3. Quando il richiedente od i Richiedenti è/sono l'unico inventore o gli inventori congiunti, la dichiarazione (a) a tale effetto in IV deve venire compilata e la indicazione alternativa (b) deve venire cancellata. Se tuttavia ciò non si verifica la dichiarazione (a) deve venire cancellata e allora sarà richiesto di depositare una indicazione sul formulario per brevetti n° 7/77.
4. Se Il richiedente desidera incaricare un agente, il suo nome e l'indirizzo della sua sede di affari debbono venire indicati negli spazi disponibili in V e VI; tale indicazione verrà considerata essere un'autorizzazione per l'agente a far proseguire la domanda fino al rilascio di un brevetto ed a provvedere per qualsiasi brevetto così rilasciato.
5. Se non viene incaricato alcun agente autorizzato, deve venire indicato in VI un indirizzo di servizio nel Regno Unito, al quale possono venire inviati tutti i documenti e comunicati. Si raccomanda che venga forniti

to un numero telefonico, se disponibile.

6. La dichiarazione di priorità in VII deve indicare la data del deposito precedente ed il paese in cui esso è stato fatto, ed indicare il numero di deposito, se disponibile.
7. Quando viene eseguito un deposito in virtù della Sezione 8(3), 12(6), 15(4) oppure 57(4), l'appropriata sezione deve venire identificata in VIII e deve venire identificato il numero della domanda antecedente o di qualsiasi brevetto rilasciato per essa.
8. Un agente può firmare solo se precedentemente autorizzato. Un'autorizzazione espressa, firmata dal Richiedente(i) deve venire ricevuta dall'Ufficio Brevetti prima dello scadere di tre mesi dalla data del deposito.
9. Viene richiamata l'attenzione dei Richiedenti sulla opportunità di evitare una pubblicazione delle invenzioni riguardanti qualsiasi articolo, materiale o dispositivo destinato od atto all'impiego in guerra (leggi dei segreti ufficiali, 1911, e 1920). Inoltre, dopo che all'Ufficio Brevetti è stata depositata una domanda di brevetto, il verificatore considererà se una pubblicazione o comunicazione dell'invenzione deve venire proibita o limitata in base alla sezione 22 della Legge ed informerà il Richiedente se è necessaria una tale proibizione.
10. Ai Richiedenti residenti nel Regno Unito si ricorda inoltre che, in base alle disposizioni della sezione 23, non possono venire depositate domande all'estero senza un permesso scritto od a meno che una domanda sia stata depositata non meno di 6 settimane prima nel Regno Unito per un brevetto della medesima invenzione e non sia stata data alcuna istruzione che proibisca la pubblicazione e la comunicazione, o sia stata ricevuta una qualsiasi istruzione del genere.

~~attività antipertensiva.~~

Composti della formula generale

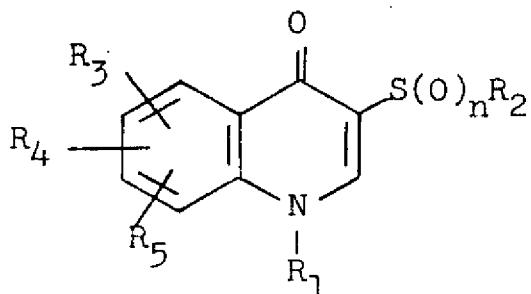


in cui n, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ed R_5 sono come descritti sopra sono nuovi soggetti alle seguenti condizioni:

- a) quando R_3 , R_4 ed R_5 sono idrogeno, R_2 è metile ed R_1 è inf. alchile, R_1 contiene più di un atomo di carbonio e
- b) quando R_3 ed R_4 sono idrogeno, R_5 è idrogeno o 7-metile ed R_1 è etile, R_2 contiene più di un atomo di carbonio.

Il brevetto descrive e rivendica un procedimento per produrre i composti e nuovi intermedi usati in The Boots Company Limited
Agents Terapeutici

Questa presente invenzione si riferisce a composti di chinolone ~~avendo~~ attività terapeutica ed a composizioni terapeutiche che contengono questi composti. Più particolarmente, la presente invenzione si riferisce a composti di chinolone della formula generale:



e loro sali di addizione con acidi farmaceuticamente accettabili in cui n è 0, 1 oppure 2; R₁ è inf. alchile preferibilmente metile sostituito da idrossi oppure 1-4 gruppi C₁₋₄ alcossi carbonyle; allile; propinile o fenilinf alchile in cui l'anello fenilico è eventualmente sostituito da 1 o 2 gruppi C₁₋₄ alcossi; R₂ è un alchile, con eventualmente dizione che quando n è 0, R₂ è metile; ed E è alcolato. Z è cloropropiaco, propiaco oppure cidoacetoferobidueno e cloropropiato, cidoaceto, fluoro e specialmente clorofluoro. I composti della formula I hanno la proprietà antiipertensiva. La presentazione farmaceutica fornisce i nuovi composti della formula I. I nuovi composti della formula I sono nuovi. I nuovi composti della formula I hanno attività ipertensiva in prove su animali da laboratorio standard. Queste prove comprendono ad esempio la somministrazione orale dei composti ad un cef di ratti spontaneamente ipertensivo e la somministrazione intraduodenale dei composti ad un cef di ratti con pressione

Molti dei composti della formula I sono nuovi. La presente invenzione fornisce nuovi composti della formula I. È stato trovato che i composti della formula I hanno attività ipertensiva in prove su animali da laboratorio standard. Queste prove comprendono ad esempio la somministrazione orale dei composti ad un cef di ratti spontaneamente ipertensivo e la somministrazione intraduodenale dei composti ad un cef di ratti con pressione

7
- -
normali composti che sono stati trovati
attivi in una o l'altra di queste prove

in cui n è 0, 1 o 2; R_1 è C_{1-4} -alchile, R_2 è
 C_{1-4} -alchile e

- (a) R_5 è idrogeno ed R_4 è 6-inf.alcossi, 8-inf.alcos-
si, 5-alogeno oppure 6-alogeno;
(b) R_4 è idrogeno ed R_5 è alogeno, inf.-alchile, inf.-
alcossi, trifluoro-metile od inf.-alchiltio; op-
pure
(c) R_5 è alogeno, inf.-alcossi od inf.-alchile ed
 R_4 è 6-inf.alchile, 6-inf.-alcossi oppure 6-al-
geno di un valore differente da R_5 , con la condi-
zione che, quando R_4 è idrogeno, R_5 è 7-metile ed
 R_1 è etile, R_2 contenga più di un atomo di carbonio.

Chinoloni specifici entro la formula generale

~~VI~~ di cui sopra comprendono i seguenti composti:

- (A) 7-cloro-1-metil-3-metil-~~tio~~^{solfanil}-4-chinolone,
(B) 7-bromo-1-metil-3-metil-solfanil-4-chinolone,
(C) 7-fluoro-1-metil-3-metil-~~sulf~~^{solfanil}-4-chinolone,
(D) 7-fluoro-1-metil-3-metil-solfanil-~~tio~~^{tio}-4-chinolone,
(E) 7-cloro-6-metossi-1-metil-3-metilsolfanil-4-chino-
lone,

~~7-fluoro-6-metossi-1-metil-3-metil sulfanil-4-chino-~~
lone,

~~7-fluoro-6-metossi-1-metil-3-metil tio-4-chinolone,~~

~~7-ter.-butil-1-metil-3-metil-tio-4-chinolone,~~

~~6,7-dimetossi-1-metil-3-metilsolfanil-4-chinolone,~~

I composti preferiti sono i composti (A) e (C),
da ~~presente~~ invenzione fornibili anche composizioni terapeutiche
~~7-terz-butil-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone~~, che comprendono
~~7-etil-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone~~, un composto di chi-
~~1,7-dimetil-3-metilsolfinil-4-chinolone~~ nolone della formula
generale I od un suo

Un composto preferito della presente invenzione è ~~7-fluoro-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone~~. Un acido farmace-
~~utamente ammettabile, suscettibile a reazioni farmaceutiche acet-~~
~~tabili. Adatto com-~~
~~La presente invenzione fornisce un metodo per ridurre la pressione sanguigna in un animale a sangue caldo ipertensivo il quale comprende la somministrazione di un composto chinolonic della formula~~
~~a sale di un acido farmaceuticamente acetabile generale I qui in precedenza definito. La somministrazione può avvenire per via arteriosa o parenterale; viene preferita la somministrazione enterale,~~

~~specialmente la somministrazione per via orale. Un dosaggio adatto per il trattamento di ipertensione in animali a sangue caldo, compreso l'uomo, è in genere nel campo da 0,1 a 50 mg/kg/giorno, più usualmente 0,5 fino a 10 mg/kg/giorno e specialmente 1 fino a 50 mg/kg/giorno, dato in dosi singole oppure suddivise. Forme di dosaggio unitarie contengono i composti di formula generale I borsso venuti preparati mediante opportunamente da 1 a 500 mg, specialmente da 5 a 500 mg del composto attivo. Ruffi N° 7910558.~~

La presente invenzione è illustrata dagli esempi non limitativi che seguono. Anche le parti e per-
centuali sono in peso e le composizioni di solventi vengono indicate per i prodotti degli esempi 1-5. Analisi riddisfacenti elementari sono date in volume. I nuovi composti sono i punti di fusione sono dati in gradi centigradi.

9
-24-

poi fatto reagire con trimetilortoformiato per dare il 6-cloro-1-metil-3-metil-solfonil-4-chinolone del punto di fusione 236 fino a 238° (con decomposizione).

Esempio 5

Fosgène viene fatto gorgogliare attraverso una soluzione di acido N-propilantranilico (9,5 g) in un miscuglio di acido cloridrico concentrato (8 ml) ed acqua (80 ml) a 50° per 2 ore.

Il precipitato risultante viene raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua ed essiccato nel vuoto per dare 1,2-diidro-1-propil-2,4-diosso-3,1-(4H)-benzossazina del punto di fusione 95 fino a 96°, un composto nuovo.

In maniera simile a quella descritta nell'esempio 1 questa benzossazina viene convertita al nuovo iluro dimetil-osso-solfonio-2-propil-ammino-benzoil-metiluro del punto di fusione 132 fino a 134° che viene poi fatto reagire con trimetil-ortoformiato per dare 3-metil-solfinil-1-propil-4-chinolone del punto di fusione 126 fino a 128° (da acetone:tere dietilico).

Esempio 6

7-fluoro-3-metilsolfinil-4-chinolone (15,5 g; 0,0222 moli) viene sciolto in butanone ^{2-70%} molto caldo (250 ml) contenente carbonato di potassio anidro (3,06 g). La so-

sospensione risultante viene agitata e trattata a
gocce con dimetilsolfato (2,09 ml). Al miscuglio
^{0,022 moli}
viene agitato e fatto bollire a ricadere per 1 ora
e filtrato mentre ancora molto caldo. Il filtrato
viene lasciato raffreddarsi e formando un prodotto
cristallino. Il prodotto viene raccolto ed essiccato
per dare 7-fluoro-1-metil-5-metil-solfinil-4-
chinolone del punto di fusione 226 ~~fine~~ = 228°.

L'intermedio 7-fluoro-5-metil-solfinil-4-chi-
nolone viene preparato nella maniera che segue.

Una soluzione di acido 2-ammino-4-fluorobenzoico (62 g) ^{0,4 moli} in carbonato di sodio acquoso (44 g di car-
bonato di sodio in 1,6 litri di acqua) viene agitata
e trattata a gocce con una soluzione di fosgene
(120 g) in toluolo (500 ml) durante 1 ora e 30 minuti.

La sospensione risultante viene agitata a temperatu-
ra ambiente per 24 ore. Il prodotto solido viene rac-
colto mediante filtrazione, lavato con acqua ed es-
sicciato per dare 7-fluoro-1,2-diidro-3,1-4H-benzosaa-
zine-2,4-dione del punto di fusione 217 ~~fine~~ = 219°.

Un miscuglio di dimetilsolfossido (230 ml), to-
luolo (500 ml) ed una dispersione acquosa al 50 %
in peso/peso di idruro di sodio in olio minerale
(20,7 g) ^{0,43 moli} viene riscaldato sotto azoto a 65-~~70~~
° per 1 ora, poi raffreddato fino a temperatura

ambiente per formare il sale di sodio dell'anione dimetilsolfossido. La sospensione risultante viene agitata sotto azoto ed il benzessazina 2,4-dione (27,5 g) ^{0,15 moli} di cui sopra viene aggiunto a dosi. La soluzione risultante viene agitata a temperatura ambiente per 15 minuti e poi versata in etere (3 litri). Il solido risultante viene raccolto mediante filtrazione e sciolto in acqua (300 ml) e la soluzione viene acidificata con acido acetico glaciale fino ad un pH finale di 6,0. La soluzione viene saturata con carbonato di potassio solido. Il precipitato risultante viene raccolto, essiccato e ricristallizzato da etanolo/tere dietilico per dare il nuovo composto 2'-ammino-4'-fluoro-(2-metilsolfinil)-acetofenone del punto di fusione 115 fino a 117°C.

Questo composto (14 g) ^{0,066 moli} viene sciolto in trietilortoformiato (160 ml) a 100° sotto azoto. La soluzione risultante viene trattata a gocce con piperidina ^{circa 0,066 moli} (7 ml). Il miscuglio viene riscaldato con agitamento a 120°C sotto azoto per 30 minuti lasciando distillar via lo etanolo prodotto, poi raffreddato fino a temperatura ambiente. Il prodotto solido viene raccolto, essiccato e cristallizzato da etanolo impiegando carbone di legana per dare il nuovo composto, 7-fluoro-3-metil-solfinil-4-chinolone del punto di fusione

265°.

Esempio 2

In maniera simile a quella descritta sopra, 2'-ammino-4'-cloro-(2-metil-solfinil)-acetofenone viene fatto reagire con trietilortoformiato in presenza di piperidina per dare il nuovo composto 7-cloro-3-metil-solfinil-4-chinolone del punto di fusione 247 fino a 249°. Questo prodotto (65,8 g, 0,35 moli) viene sciolto in idrossido di sodio acquoso (14 g di idrossido di sodio in 250 ml di acqua). La soluzione viene agitata energicamente e trattata a gocce con dimetilsolfato (30 ml) ^{urea 0,35 moli} durante 20 minuti. Il miscuglio viene agitato a temperatura ambiente per un altro periodo di 1 ora. Il prodotto solido viene raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua, essiccato e cristallizzato da etanolo impiegando carbone di legna per dare 7-cloro-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone del punto di fusione 245 fino a 247°.

Esempio 3

7-bromo-3-metil-solfinil-4-chinolone (1,07 g) viene sciolto in idrossido di potassio acquoso (0,3 g di idrossido di potassio in 30 ml di acqua). Viene aggiunto dimetilsolfato (0,4 ml) ed il miscuglio viene agitato a temperatura ambiente per 3 ore. Viene aggiunto altro dimetilsolfato (0,5 ml) ed il

miscuglio viene reso basico fino a pH 9,0 mediante aggiunta di KOH acquosa (0,4 N). Il miscuglio risultante viene agitato durante la notte. Il prodotto solido viene raccolto mediante filtrazione e ricristallizzato da etanolo per dare 7-bromo-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone del punto di fusione 248 fino a 249°.

Lo intermedio 7-bromo-3-metil-solfinil-4-chinolone viene preparato nella maniera che segue:

Acido 2-ammino-4-bromobenzico viene fatto reagire con fosgene per dare 7-bromo-1,2-diidro-3,1-4H-benzossazin-2,4-dione del punto di fusione 260 fino a 262° (con decomposizione). Questo composto viene convertito al nuovo composto 2'-ammino-4'-bromo-(2-metil-solfinil)-acetofenone del punto di fusione 152 fino a 154° (da etanolo). Questo composto viene fatto reagire con trietyl-ortoformiato in presenza di piperidina per dare 7-bromo-3-metil-solfinil-4-chinolone del punto di fusione 255 fino a 256° (da etanolo). Queste reazioni vengono effettuate in maniera simile a quelle descritte nell'esempio 1.

Esempio 24

Una soluzione di 7-cloro-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone (1,25 g) in cloroformio (20 ml) viene aggiunta a gocce ad una soluzione di tricloruro

di fosforo (1,3 ml) in cloroformio (10 ml) a 0 fino a 5°. Il miscuglio viene agitato a temperatura ambiente per 2 ore e poi lasciato a temperatura ambiente durante la notte. Il prodotto solido viene filtrato via, lavato con cloroformio ed essiccato. Il prodotto viene agitato con bicarbonato di sodio acquoso saturo (100 ml) per 30 minuti, poi raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua ed essiccato. La ricristallizzazione da etanolo fornisce 7-cloro-1-metil-3-metiltio-4-chinolone, del punto di fusione 173 fino a 175°.

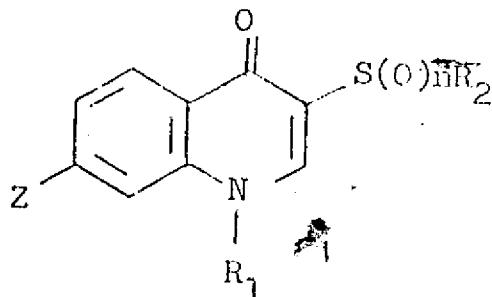
Esempio 10

Una soluzione di acido $\text{M}-\text{cloro-perossi-benzoico}$ (~~85%~~, $6,75 \text{ g}$) in cloroformio (70 ml) viene aggiunta a gocce ad una soluzione agitata di 7-cloro-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone ($6,25 \text{ g}$) in cloroformio (150 ml). La soluzione risultante viene agitata a temperatura ambiente per 2 ore e poi lavata ripetutamente con soluzione satura acquosa di carbonato di sodio per eliminare il perossido. La soluzione risultante viene ~~essicata~~ filtrata su solfato di magnesio anidro e poi evaporata. Il residuo solido viene cristallizzato da etanolo impiegando carbone di legna per dare 7-cloro-1-metil-3-metilsulfonil-4-chinolone del punto di fusione 241 fino a 242°.

In questa descrizione il termine "alchile" indica un gruppo alchillico contenente 1-8, preferibilmente 1-4 atomi di carbonio -

RIVENDICAZIONI

1. Composti della formula generale



e loro sali di addizione con acidi farmaceuticamente accettabili in cui nè 0, 1 oppure 2; R₁ è inf.alchile, R₂ è inf.alchile e Z è alogeno.

2. Composti come rivendicati nella rivendicazione 1, in cui R₁ ed R₂ sono metile e Z è cloro, bromo oppure fluoro.

3. 7-cloro-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone.

4. 7-fluoro-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone.

5. Composizioni terapeutiche che comprendono come un ingrediente attivo un composto della formula generale I, come definito nella rivendicazione 1 od un suo sale di addizione con acido farmaceuticamente accettabile.

6. Composizione terapeutica come rivendicate nella rivendicazione 5, in cui l'ingrediente attivo è 7-cloro-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone.

7. Composizione terapeutica come rivendicato nella rivendicazione 5, in cui l'ingrediente attivo è 7-fluoro-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone.

8. Metodo per diminuire la pressione sanguigna in un mammifero ipertensivo che comprende la somministrazione di un composto della formula generale definita nella rivendicazione 1, od un suo sale di addizione con acido farmaceuticamente accettabile.

9. Metodo come rivendicato nella rivendicazione 8, in cui il composto somministrato è 7-cloro-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone.

10. Metodo come rivendicato nella rivendicazione 8, in cui il composto somministrato è 7-fluoro-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone.

ESTRATTO

Nuovi composti di 1-alchil-7-alogeno-4-chinolone che hanno un gruppo alchiltio, alchilsolfinile od alchil-sulfonile nelle posizioni terapeutiche contenenti i nuovi composti. I nuovi composti hanno attività terapeutica come agenti antiipertensivi.

(Per traduzione conforme)

R. Mowat



ufficiale Reg.

UFFICIO BREVETTI
25 SOUTHAMPTON BUILDINGS
LONDRA

48262 A/80

Io, il sottoscritto essendo un funzionario autorizzato debitamente secondo la Sezione 62(3) della legge sui brevetti e Modello 1907, a firmare e a rilasciare certificati per conto del Controllore Generale, certifico con ciò che l'annessa è una copia fedele dei documenti come originariamente depositati in accordo con la domanda di brevetto qui identificata.

Attesta la mia firma questo

5° giorno di marzo
F.to illeggibile

(Sigillo)

o-o-o-o-o-o-o

27 MARZO 1979

LEGGE SUI BREVETTI, 1977

1979

10558

Formulario dei brevetti n° 1/77
(Regole 6, 16, 19)

Il verificatore

Ufficio Brevetti

25 Southampton Buildings

London WC2A 1AY

RICHIESTA PER IL RILASCIO DI UN BREVETTO

Il rilascio di un brevetto viene richiesto dal sotto
scritto in base alla presente domanda

I Riferimento del richiedente o
dell'agente (inserire se disponibile)

P/56

II Titolo dell'invenzione "Agenti terapeutici"

III Richiedente(i) (vedasi nota 2)

Nome (primo o solo Richiedente) THE BOOTS COMPANY LIMITED

Indirizzo: 1 THANE ROAD WEST,
NOTTINGHAM, NG2 3AA

Nazionalità

Inglese

Nome (del secondo Richiedente, se più di uno)

Indirizzo

Nazionalità

IV Inventore (vedasi nota 3)

(b) una affermazione è fornita sul formulario per
brevetti n° 7/77

V Autorizzazione di agente (vedasi nota 4)

R.D. WALDMAN

VI Indirizzo di servizio (vedasi nota 5)

THE BOOTS COMPANY LIMITED
 PATENTS SECTION, PENNYFOOT STREET,
 NOTTINGHAM.

VII Dichiarazione di priorità (vedasi nota 6)

Paese	data di deposito	n° di deposito
-------	------------------	----------------

VIII La domanda rivendica una data precedente in base
 alla sezione 8(3), 12(6), 15(4) oppure 37(4)
 (vedasi nota 7)

n° di domanda o di brevetto precedente	e data di deposito
---	-----------------------

IX Lista di controllo (da riempire da parte del
 Richiedente o dell'agente)

A. La comanda contiene il seguente La domanda come depositata
 n° di foglio(i): è accompagnata da:

1 Richiesta	1	foglio	1 Documento priorità
2 descrizione	9	"	2 traduzione documento di priorità
3 rivendicazione	2	"	3 Richiesta di ricerca
4 disegno	-	"	4 Indicazione di inventore e diritto di applicaria
5 Estratto	-	"	5 Autorizzazione separata di

X Si suggerisce che la figura n° dei disegni (se vi sono)
 accompagni l'estratto quando pubblicato.

XI Firma (vedasi nota 8)

Per

F.to (illeggibile)

Firmatario autorizzato

NOTE:

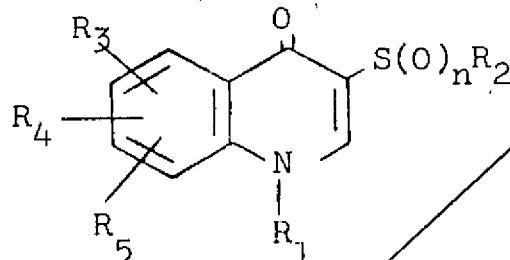
1. Questo formulario, quando completato, dovrebbe venire portato od inviato all'Ufficio Brevetti insieme con la tassa prescritta e due copie della descrizione della invenzione.
2. Il nome, l'indirizzo e la nazionalità di ciascun Richiedente debbono venire indicati negli spazi forniti in III. Nomi di persone naturali devono venire indicati interamente. Società debbono venire designate dalla loro ragione sociale. Se vi sono più di due Richiedenti, l'informazione concernente il terzo (ed ulteriori) Richiedente deve venire data su un foglio separato.
3. Quando il richiedente od i Richiedenti è/sono l'unico inventore o gli inventori congiunti, la dichiarazione (a) a tale effetto in IV deve venire completata e la indicazione alternativa (b) deve venire cancellata. Se tuttavia ciò non si verifica la dichiarazione (c) deve venire cancellata e allora sarà richiesto di depositare una indicazione sul formulario per brevetti n° 7/77.
4. Se Il richiedente desidera incaricare un agente, il suo nome e l'indirizzo della sua sede di affari debbono venire indicati negli spazi disponibili in V e VI; tale indicazione verrà considerata essere un'autorizzazione per l'agente a far proseguire la domanda fino al rilascio di un brevetto ed a provvedere per qualsiasi brevetto così rilasciato.
5. Se non viene incaricato alcun agente autorizzato, deve venire indicato in VI un indirizzo di servizio nel Regno Unito, al quale possono venire inviati tutti i documenti e comunicati. Si raccomanda che venga fornito

to un numero telefonico, se disponibile.

6. La dichiarazione di priorità in VII deve indicare la data del deposito precedente ed il paese in cui esso è stato fatto, ed indicare il numero di deposito, se disponibile.
7. Quando viene eseguito un deposito in virtù della Sezione 8(3), 12(6), 15(4) oppure 57(4), l'appropriata sezione deve venire identificata in VIII e deve venire identificato il numero della domanda antecedente o di qualsiasi brevetto rilasciato per essa.
8. Un agente può firmare solo se precedentemente autorizzato. Un'autorizzazione espressa, firmata dal Richiedente(i) deve venire ricevuta dall'Ufficio Brevetti prima dello scadere di tre mesi dalla data del deposito.
9. Viene richiamata l'attenzione dei Richiedenti sulla opportunità di evitare una pubblicazione delle invenzioni riguardanti qualsiasi articolo, materiale o dispositivo destinato od atto all'impiego in guerra (leggi dei segreti ufficiali, 1911, e 1920). Inoltre, dopo che all'Ufficio Brevetti è stata depositata una domanda di brevetto, il verificatore considererà se una pubblicazione o comunicazione dell'invenzione deve venire proibita o limitata in base alla sezione 22 della Legge ed informerà il Richiedente se è necessaria una tale proibizione.
10. Ai Richiedenti residenti nel Regno Unito si ricorda inoltre che, in base alle disposizioni della sezione 23, non possono venire depositate domande all'estero senza un permesso scritto od a meno che una domanda sia stata depositata non meno di 6 settimane prima nel Regno Unito per un brevetto della medesima invenzione e non sia stata data alcuna istruzione che proibisca la pubblicazione e la comunicazione, o sia stata ricevuta una qualsiasi istruzione del genere.

attività antipertensiva.

Composti della formula generale



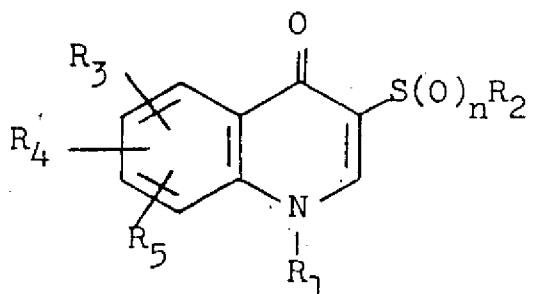
in cui n, R₁, R₂, R₃, R₄ ed R₅ sono come descritti sopra sono nuovi soggetti alle seguenti condizioni:

- a) quando R₃, R₄ ed R₅ sono idrogeno, R₂ è metile ed R₁ è inf.alchile, R₁ contiene più di un atomo di carbonio e
- b) quando R₃ ed R₄ sono idrogeno, R₅ è idrogeno o 7-metile ed R₁ è etile, R₂ contiene più di un atomo di carbonio.

Il brevetto descrive e rivendica un procedimento per produrre i composti e nuovi intermedi usati in esso. *The Boots Company Limited*

Agenti terapeutici

Questa presente invenzione si riferisce a composti di chinolone ~~avendo~~ attività terapeutica ed a composizioni terapeutiche che contengono questi composti. Più particolarmente, la presente invenzione si riferisce a composti di chinolone della formula generale:



1

in cui n è 0, 1 oppure 2; R_1 è inf.alchile, alchenile,
alcheneolti e altri alchili, fenil, benzil, R_2 è inf. al-
chile, alfi.alcheneolti, inf.alchile, alcheneolti, al-
cheneolti, phenyl, fenile, valmente sostituito da 1 o
2 gruppi C_{1-4} -alcossi; R_2 è C_{1-4} -alchile con la con-
dizione che quando n è 0, R_2 è metile; ed R_3 ; R_4 ed
 R_5 , che possono essere uguali o differenti, sono
idrogeno, inf.alchile, inf.alchenile, inf.alcossi, inf.alcheneolti,
alogeno, trifluorometile, R_3 ed R_4 formano insieme un
anello alchenedossi contenente 1-3 atomi di carbonio.
Non abbiamo trovato che i composti della formula I
generale I hanno pregevole attività antiipertensiva. Pertanto,
Quando somministrati ad animali a sangue caldo in do-
si non tossiche, i composti sono efficaci nel ridur-
re pressione sanguigna elevata. Così, la presente
invenzione fornisce composizioni terapeutiche che com-
prendono un composto di chinolone della formula I
insieme con un veicolo farmaceuticamente accettabile.

Molti dei composti della formula I sono nuovi. Fanno parte
la presente invenzione fornisce nuovi composti della

Formula generale I come qui in precedenza definita
con le ulteriori condizioni che:

- a) quando R_3 , R_4 ed R_5 sono idrogeno, R_2 è metile
ed R_1 è inf.alchile, R_1 contiene più di un atomo
di carbonio, e
- b) quando R_3 ed R_4 sono idrogeno, R_2 è idrogeno op-
pure 2-metile ed R_1 è etile, R_1 contiene più di
un atomo di carbonio.

I termini "inf.alchile", "inf.alcoossi", "inf.-
alcanoile", e "inf.alchilico" indicano gruppi conte-
nenti da 1 a 8 atomi di carbonio, specialmente 2 fi-
no a 4 atomi di carbonio per inf.alcanoile ed 1 fino
a 4 atomi di carbonio per gli altri gruppi. Esempi
di tali gruppi comprendono metile, etile, propile,
isopropil, n-butile; isobutile, terz.-butile, n-ep-
tile, n-ottile, metossi, etossi, propossi, n-buttossi,
isobutossi, acetile, propionile, butirrile, metil-
acrilato, propilato ed isobutirrato.

Come qui appresso usato; il termine "composto
attivo" indica un composto di chinolone della for-
ma su suo solo di addizione con grado farmaceuticamente accettabile
mula generale I/ uso terapeutico, il composto
attivo può venire somministrato per via orale, per
via rettale o parenterale, preferibilmente per via
orale. Pertanto, le composizioni terapeutiche della
presente invenzione possono prendere la forma di qual-

postilla La fag 24

siasi delle composizioni farmaceutiche note per la somministrazione, orale, rettale o parenterale. Veicoli farmaceuticamente accettabili adatti all'uso in queste composizioni sono ben noti nel campo farmaceutico. Le composizioni della presente invenzione adatte contengono 0,1 fino a 90 % in peso di composto attivo. Le composizioni della presente invenzione ~~possono essere~~ ^{possano essere} ~~vengono~~ preparate in generale in forma di dosaggio unitario.

Le composizioni per la somministrazione orale sono le composizioni preferite della presente invenzione e ~~queste sono~~ ^{queste sono} le forme farmaceutiche note per tale somministrazione, per esempio di compresse, capsule, sciroppi e sospensioni acquose od eleose. Gli eccipienti usati nella preparazione di questi composti sono gli eccipienti noti nel campo farmaceutico. Le compresse possono venire preparate mescolando il composto attivo con un diluente inerte quale fosfato di calcio in presenza di agenti disintegrandi, per esempio amido di granoturco, e di agenti lubrificanti, per esempio stearato di magnesio, e riducendo il miscuglio in pastiglie mediante metodi noti. Queste pastiglie possono venire munite, se si desidera, di ricopimenti enterici mediante metodi noti, ad esempio facendo uso di acetoftalato

9
-/-

di cellulosa. In maniera simile, capsule, per esempio capsule di gelatina dure o molli, contenenti il composto attivo con o senza ~~aggiunto di~~, occipienti aggiunti, possono venire preparate mediante mezzi usuali e, se si desidera, munite di ricoprimenti enterici in maniera nota. Le compresse e le capsule possono contenere convenientemente ognuna da 10 a 500 mg del composto attivo. Altre composizioni per la somministrazione orale comprendono, ad esempio, sospensioni acquose contenenti il composto attivo in un ambiente acqueo in presenza di un agente sospendente non tossico quale sodio-carbossi-metilcellulosa, e sospensioni oleose contenenti un composto nella presenza di un adatto olio vegetale, per esempio, oli di arachidi.

Composizioni della ~~precedente~~ invenzione idatte per la somministrazione rettale sono le nate form farmaceutiche per sole somministrazio, per esempio creme, o burro di noce e base polistirenglicidio.

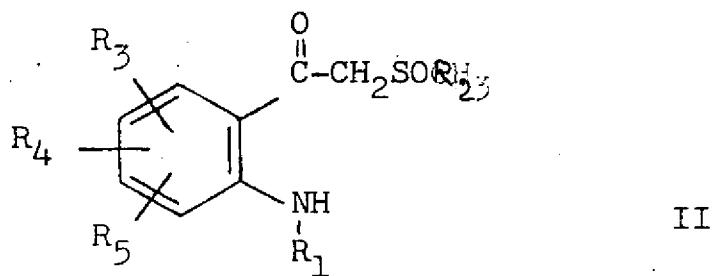
Composizioni della ~~precedente~~ invenzione idatte per la somministrazione parenterale sono le forme farmaceutiche nate per tale somministrazione, per esempio sospensione sterile in ambienti acquei ed oleosi oppure soluzioni sterili in un solvente adatto.

In alcune formulazioni può essere vantaggioso l'impiego di composti della presente invenzione sotto forma di particelle di grandezza molto piccola, ad esempio come ottenute mediante macinazione con energia da fluido.

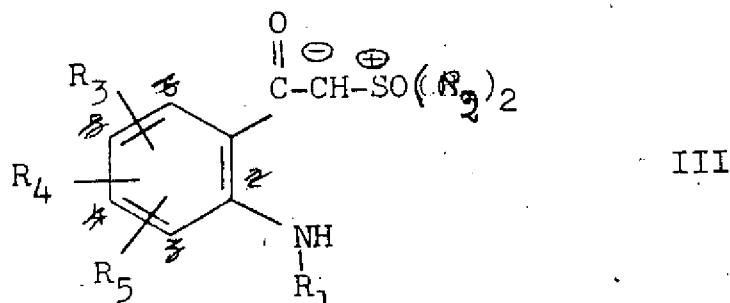
Nelle composizioni della presente invenzione il composto attivo può essere associato, se si desidera, con altri ingredienti farmacologicamente attivi compatibili.

L'attività terapeutica dei composti della formula generale I è stata dimostrata mediante prove su animali da laboratorio standard. Queste prove comprendono, ad esempio, la somministrazione orale dei composti ad un ceppo di ratti spontaneamente ipertensivi e la somministrazione intraduodenale dei composti ad un ceppo di ratti con pressione normale.

I composti della formula generale I in cui n è 1 ed R₂ è metile possono venire preparati facendo reagire un ~~complesso~~ sulfosside della formula generale II.



o il corrispondente iluro della formula generale
III

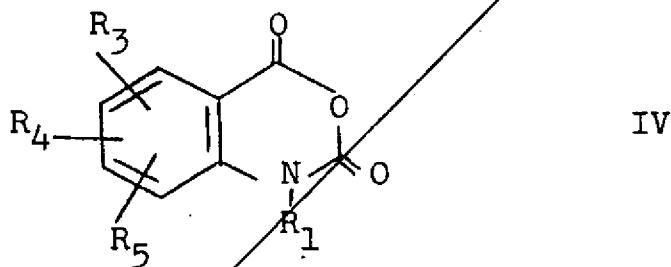


in cui R_1 , R_2 ed R_3 ed R_5 sono come qui in precedenza definite con un tri-(inf.alchil)-orto-formiato, specialmente trimetil-ortoformiato e trietil-~~ortoformiato~~ per dare un composto di chinolone di formula generale I in cui n è 1 e m è 1 e p è 0, questo da (a) ossidazione per dare un composto di formula generale I in cui n è 2 oppure riduzione per dare un composto di formula generale I in cui n è 0 e p è 0.

La reazione implicante il ~~composto di~~ trifluorosulfossido della formula II può venire effettuata in maniera usuale per tali reazioni, ad esempio riscaldando un miscuglio ~~del composto di~~ formula generale III, un miscuglio ~~del~~ ^{del} ~~composto di~~ formula generale II, un ortoformiato con base in un solvente inerte adatto alle condizioni della reazione. Come base adatta può venire usata una base organica, per esempio un'ammina terziaria quale piperidina. La reazione implicante lo iluro della formula III può venire eseguita in una maniera usuale per tali reazioni, ad esempio mediante riscaldamento di un miscuglio dello iluro ed un tri-(inf.alchil)-ortoformiato ed un acido in un solvente inerte adatto alle condizioni

ni della reazione. Come acido adatto può venire usato un acido carbossilico organico ad esempio un acido carbossilico alifatico quale acido acetico. Tri-(inf.alchil)-ortoformiati preferiti per le reazioni descritte sopra sono trimetil-ortoformiato e trietilortoformiato.

~~Il richiesto β-chetosolfossido oppure iluro per le reazioni di cui sopra può venire preparato in maniera usuale dall'appropriato acido antranilico N-R₁-sostituito. La reazione di questo acido antranilico con fosgene fornisce la 1,2-diidro-1-R₁-2,4-diosso-3,1-(4H)-benzossazina della formula generale IV~~



~~La reazione della diidrossi-benzossazina IV con l'anione dimetilsolfossido, sale sodico in maniera usuale fornisce il β-chetosolfossido II. La reazione della diidrobenzossazina IV con metiluro di dimetilsolfosonio in maniera usuale fornisce lo iluro III. Il β-chetosolfossido II può anche venire preparato facendo reagire un estere antranilico appropriatamente sostituito,~~

La trascrizione è illustrata dagli esempi che seguono in cui però i percentuali sono in peso se non indicato caratterizzati da uno o più dei seguenti procedimenti spettroscopici: risonanza magnetica nucleare (H^1 oppure C^{13}), raggi infrarossi e spettroscopia di altrimenti. Inoltre, i prodotti degli esempi forniscono analisi elementari soddisfacenti. I punti di fusione sono dati in gradi centigradi.

Esempio 1

Ioduro di trimetilsolfossonio (10,2 g) viene aggiunto gradualmente durante 20 minuti a temperatura ambiente ad una sospensione di idruro di sodio al 50 % (2,25 g) in dimetilsolfossido secco (47 ml). Il miscuglio viene agitato per altri 30 minuti a temperatura ambiente. Una sospensione del composto noto 1,2-diidro-6,7-dimetossi-1-metil-2,4-diosso-3,1-(4H)-benzossazina (8,8 g) in dimetilsolfossido secco (110 ml) viene aggiunta entro 5 minuti e la soluzione risultante viene agitata a temperatura ambiente per 3 ore e poi a 50 fino a 60° per un'altra ora. Il miscuglio viene raffreddato e versato in ghiaccio-acqua (400 ml) agitando. Il precipitato verde-giallo viene raccolto, lavato con etere ed essiccato nel vuoto per dare dimetil-osso-solfonio-4,5-dimetossi-2-metil-ammino-benzoil-metiluro del punto di fusione 150 fino a 153°, un composto nuovo.

Un miscuglio di questo iluro (5,4 g), trimetil-

ortoformiato (40 ml), alcool assoluto (40 ml) ed acido acetico (2,5 ml) viene riscaldato a ricadere, agitando, per 3 ore. Il miscuglio viene distillato fino ad un terzo del suo volume originale e raffreddato fino a temperatura ambiente. L'olio risultante viene lavato con etere, sciolto in acetone e trattato con petrolio (punto di ebollizione 60 fino ad 80)). Il solido risultante viene filtrato ed essiccato nel vuoto per dare 6,7-dimetossi-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone del punto di fusione 267 fino a 268° (con decomposizione).

Esempio 2

In maniera simile a quella descritta nell'esempio 1, il composto ^{noto} 1,2-diidro-1,6-dimetil-2,4-dirosso-3,1-(4H)-benzossazina viene convertito al nuovo iluro dimetil-osso-solfonio-5-metilamminobenzoilmetiluro del punto di fusione 148 fino a 150° che viene poi fatto reagire con trimetil-orto-formiato per dare 1,6-dimetil-3-metil-solfinil-4-chinolone del punto di fusione 202 fino a 205°.

Esempio 3

Carbonato di potassio anidro (16,8 g) ^{0,12 ml} viene aggiunto gradualmente ad una sospensione del composto noto 1,2-diidro-5-cloro-2,4-dirosso-3,1-(4H)-benzossazina (11,7 g) ^{0,06 ml} in dimetil-solfossido secco (110 ml) ed

il miscuglio viene agitato a temperatura ambiente per 20 minuti. Viene aggiunta a gocce dimetilsolfato (7 ml) con agitamento energico a 30 fino a 35° per 12 minuti ed il miscuglio viene lasciato sedimentare. Il liquido surnatante viene decantato in un miscuglio di ghiaccio/acido cloridrico diluito (600 ml; HCl 0,05 molare). Il precipitato risultante viene raccolto, lavato con acqua ed essiccato nel vuoto per dare 1,2-diidro-1-metil-5-cloro-2,4-diosso-3,1-(4H)-benzossazina del punto di fusione 199 fino a 201° (con decomposizione).

In maniera simile a quella descritta nell'esempio 1, questa benzossazina viene convertita al nuovo iluro dimetil-ossosolfonio 6-cloro-2-metil-ammino-benzoil-metiluro del punto di fusione 72 fino a 73° (con decomposizione) che viene poi fatto reagire con trimetilortoformiato per dare 5-cloro-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone del punto di fusione 208 fino a 210° (con decomposizione).

Esempio 4

In maniera simile a quella descritta nell'esempio 1, il composto noto, 1,2-diidro-1-metil-6-cloro-2,4-diosso-3,1-(4H)-benzossazina viene convertito al nuovo iluro dimetilossosolfonio-5-cloro-2-metilammino-benzoil-metiluro del punto di fusione 115° che viene

poi fatto reagire con trimetilortoformiato per dare il 6-cloro-1-metil-3-metil-solfonil-4-chinolone del punto di fusione 236 fino a 238° (con decomposizione).

Esempio 5

Fosgene viene fatto gorgogliare attraverso una soluzione di acido N-propilantranilico (9,5 g) in un miscuglio di acido cloridrico concentrato (8 ml) ed acqua (80 ml) a 50° per 2 ore.

Il precipitato risultante viene raccolto mediante filtrazione, lavato con acqua ed essiccato nel vuoto per dare 1,2-diidro-1-propil-2,4-diosso-3,1-(4H)-benzossazina del punto di fusione 95 fino a 96°, un composto nuovo.

In maniera simile a quella descritta nell'esempio 1 questa benzossazina viene convertita al nuovo iluro dimetil-osso-solfonio-2-propil-ammino-benzoil-metiluro del punto di fusione 152 fino a 154° che viene poi fatto reagire con trimetil-ortoformiato per dare 3-metil-solfinil-1-propil-4-chinolone del punto di fusione 126 fino a 128° (da acetone:tere dietilico)

Esempio 6

7-fluoro-3-metilsulfonil-4-chinolone (5,0 g) viene sciolto in butanone molto caldo (250 ml) contenente carbonato di potassio anidro (5,66 g). La su-

Esempio 5

In maniera simile a quella descritta nell'esempio 72, vengono preparati i seguenti composti:
3-(*o*-cloro-*m*-fluoro-salino)-2-acetil-*o*-acrilato, punto di fusione 80 fino a 82°. La ciclizzazione fornisce un miscuglio di isomeri di 7-(*e* 5)-cloro-6-fluoro-*b*-metilicio-4-chinolone, punto di fusione 250 fino a 252°. Questo prodotto viene metilato per dare un miscuglio isomeri di 7-(*e* 5)-cloro-6-fluoro-1-metil-3-metilicio-4-chinolone, punto di fusione 90 fino a 93°. La ossidazione di questo prodotto con acido 3-cloro-perbenzoico fornisce un miscuglio isomeri di 7-(*e* 5)-cloro-6-fluoro-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone, dal punto di fusione 216 fino a 230°.

Esempio 6

Nella preparazione di compresse, il miscuglio che segue viene granulato a secco e compresso in una macchina pastiglieratrice per dare compresse contenenti 10 mg di ingrediente attivo: 6,7-dimetossi-*o*-acetil-3-metil-solfinil-4-chinolone 10 g
Latcosio 5 g
fosfato di calcio 5 g
amido di granoturco 5 g

In maniera simile vengono preparate compresse contenenti 25 mg di ingrediente attivo.

Esempio 7

In maniera simile a come descritto nell'esempio 24 vengono preparate compresse contenenti 10 mg oppure 25 mg di 1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone come ingrediente attivo.

Esempio 8

Nella preparazione di compresse ricoperte di materiale enterico, le compresse descritte negli esempi 6 e 7 vengono rivestite di un sottile rivestimento di farina shellac, seguito da 20 ricopimenti di acetoftalato di cellulosa.

Esempio 27

Nella preparazione di capsule, un miscuglio di parti uguali in peso di 6,7-dimetossi-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone e fosfato di calcio viene incapsulato in capsule di gelatina dura, ciascuna capsula contenendo 10 mg di ingrediente attivo.

Capsule contenenti 25 mg di ingrediente attivo vengono preparate in maniera simile.

Esempio 40

In maniera simile a quella descritta nell'esempio 27, vengono preparate capsule contenenti 10 mg o 25 mg di 1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone come ingrediente attivo.

Esempio 11

Nella preparazione di capsule ricoperte di materiale euterico, le capsule degli esempi 97 e 98 vengono ricoperte con acetofthalato di cellulosa in maniera usuale.

Esempio 10

Nella maniera descritta nell'esempio 24 vengono preparate compresse contenenti 10 mg o 25 mg di uno dei seguenti ingredienti attivi:

7-fluoro-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinazone,
7-cloro-6-metossi-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone,
7-terz.-butil-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone.

Esempio 21

Nella maniera descritta nell'esempio 27 vengono preparate capsule contenenti 10 mg oppure 25 mg degli ingredienti attivi elencati nell'esempio 30.

Esempio 32

Supposto del peso di 1 g e contenenti 25 mg di ingrediente attivo vengono preparate in maniera usuale impiegando una base costituita da:

poliestilenglicole	4000	35 %
poliestilenglicole	6000	47 %
acqua		20 %

Tutti gli ingredienti attivi adottati comprendono quel-

~~R₅ è alogeno.~~

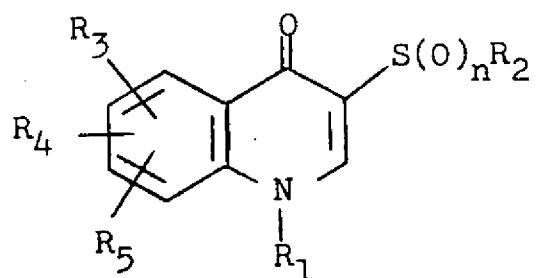
6. Composto secondo la rivendicazione 5, in cui R₄ è 6-inf.alcossi ed R₅ è alogeno od int.alcosi.

7. Composto secondo la rivendicazione 6, in cui R₄ è 6-alogeno ed R₅ è inf.alcossi.

8. Composto secondo la rivendicazione 7, in cui R₅ è C₁₋₄-alchile.

9. 2-Chiavi - ~~Rivendicazione iniziale~~ - n. 2.

10. Composizioni terapeutiche comprendenti come un ingrediente attivo un composto chinoloneo della formula generale I



I

in cui n è 0, 1 oppure 2; R₁ è ~~C₁₋₄-alchile, alchenile, alkeneille, alkenebile, alkenebile, stenobile, ferroalchibile, R₂ è alipalchibile, alipalchibile, lipalchibile, alchopalchibile, ferroalchibile, alchopalchibile, ferroalchibile oppure ferrofido, il quale sostituito da 1 o 2 gruppi C₁₋₄-alcossi; R₂ è C₁₋₄-alchile con la condizione che quando n è 0, R₂ sia metile; ed R₃, R₄ ed R₅, che possono essere uguali o differenti,~~

infalchenule

sono idrogeno, inf.alchile, /inf.alcoossi, inf.alcholito,
le, alogeno, /trifluorometile oppure alR₃ad R₄, formano
insieme un anello alchendiossi contenente 1-3 atomi di
carbonio, od una sostanza di addizione con acido farmace-
uticamente accettabile chiamata con un vario farmaco-
nomicamente accettabile utile secondo la riven-
dicazione 11, in cui il dosaggio oritario di irre-
diente attivo è 10 o 25 mg.

2. Composizioni come rivendicate nella rivendicazione 1
alle alla somministrazione orale,
caso 12, in forma di compresse, capsule, pastiglie, polveri,
granuli effervescenti, succhi e sospensione aquosa ed orali.

3. Composizione terapeutica secondo qualsiasi
delle rivendicazioni da 2 →, in cui lo ingrediente attivo
è 4-(2-metossi-1-metil-3-metil-solfinil)-4-chinolone
obtenuto per addizione con acido farmaceuticamente
accettabile.

4. Composizioni terapeutiche secondo qualsiasi
delle rivendicazioni da 3, in cui lo ingrediente attivo
è 4-(2-metile-1-metil-3-metil-solfinil-4-chi-
nolone ad un suo sale di addizione con acido farmaceuti-
camente accettabile.

16. Composizioni terapeutiche secondo qualsiasi
delle rivendicazioni da 10 a 1%, in cui il composto
di chinolone è 1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone.

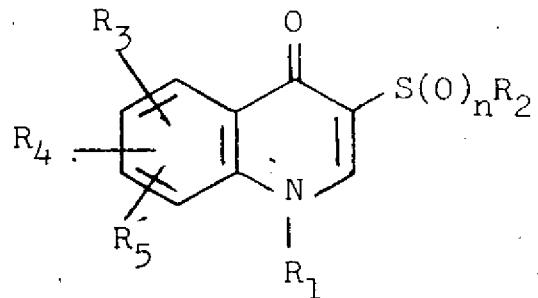
17. Composti della formula generale definiti nel-
la rivendicazione 10 per l'impiego come agenti antiiper-
tensivi.

18. Procedimento per la preparazione dei composti

li elencati negli esempi.

RIVERNICIA 1001

5. Composti chinolenzini della formula generale I



in cui n è 0, 1 oppure 2; R_1 è alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, fenile o ferroalchile; R_2 è inf.alchile, inf.alchenile, inf.alchinile, bis.alchile, cicloalchile, fenil.inf.alchile oppure fenile; ed R_3 eventualmente sostituito

da 2 gruppi C_1H_2 ; R_4 è alchile; ad R_5 , R_4 ed R_5 , che possono essere uguali o differenti, sono idrogeno, inf.alchile, inf.alchenile, inf.alchinile, inf.alcosio, trif.alchile, alogeno, trifluorometile oppure R_5 ed R_4 formano insieme un anello alchilendiossi contenente 1-3 atomi di carbonio, con la condizione che:

- quando R_3 , R_4 ed R_5 sono idrogeno, R_2 è metile, allora ed R_1 è inf.alchile, R_1 contenga almeno due atomi di carbonio e
- quando R_3 ed R_4 sono idrogeno, R_5 è idrogeno oppure 7-metile, se è 1 oppure 2 ed R_2 è etile, allora R_2 contiene almeno due atomi di carbonio e
- quando R_3 ed R_4 insieme formano un anello 6,7-metilendiossi, R_5 è idrogeno, R_2 è metile ed R_1 è etile, allora n è 0, ed un suo sale di addizione con acido formicato è acetabili.

6. composti secondo la rivendicazione 5,
sostanzialmente come qui descritto in precedenza
con particolare riferimento agli esempi -

7. metodi per diminuire la pressione sanguigna
in un mammifero comprensivo il quale comprende
la somministrazione di una quantità terapeuticamente
efficace di un composto secondo la
rivendicazione 5 oppure 6 -

Postilla 1 di pag. 7

Nell'utilizzare le proprietà terapeutiche dei composti della formula I essi possono venire somministrati come base libera oppure come suo sale di addizione con acido farmaceuticamente accettabile.

Pertanto la presente invenzione fornisce composizioni farmaceutiche che comprendono un composto di chinolone della formula I od un suo sale di addizione con acido farmaceuticamente accettabile, insieme con un veicolo farmaceuticamente accettabile. Sali di addizione con acidi farmaceuticamente accettabili di una base della formula I possono venire formati con un acido organico od inorganico che comprendono, ad esempio quelli formati con acido cloridrico, acido bromidrico, acido solforico, acido acetico, acido succinico, acido tartarico ed acido citrico.

Molti dei composti della formula I sono nuovi. Pertanto la presente invenzione fornisce nuovi composti della formula generale I come qui in precedenza definiti e loro sali di addizione con acidi farmaceuticamente accettabili con la condizione che (a) quando R_3 ed R_4 formano insieme un anello 6,7-metilenidiossi, R_5 è idrogeno, R_2 è metile ed R_1 è etile, allora n è 0, (b) quando R_3 , R_4 ed R_5 sono idrogeno ed R_2 è metile, allora R_1 contiene almeno due atomi

di carbonio, purchè anche che quando n è 1 oppure 2 ed R_1 è etile, allora R_2 contenga almeno due atomi di carbonio e (c) quando R_3 ed R_4 sono idrogeno, R_5 è 7-metile, n è 1 oppure 2, ed R_1 è etile, allora R_2 contenga almeno due atomi di carbonio.

I termini "inf.alchile", "inf.alchenile", e "inf.-alchinile" indicano tali gruppi contenenti 1-8 atomi di carbonio, specialmente 1-4 atomi di carbonio. Esempi di tali gruppi comprendono metile, etile, propile, isopropile, n-butile, isobutile, n-eptile, allile, 1-butenile, 2-butenile e propenile. I termini "alchile", "alchenile" e "alchinile" indicano tali gruppi contenenti 1-18 atomi di carbonio, per esempio 1-12 atomi di carbonio. Esempi di tali gruppi comprendono gli esempi di gruppi inf.alchilici, inf.alchenilici ed inf.alchenilici dati sopra ed anche n-decile, n-dodecile ed n-ottadecile.

Il termine "cicloalchile" indica un tale gruppo contenente 3-8 atomi di carbonio, più usualmente 5-7 atomi di carbonio, cioè ciclopentile, cicloesile o cicloheptile. Il termine "alogeno" indica cloro, bromo, fluoro oppure iodio, specialmente cloro, bromo o fluoro. Quando R_3 ed R_4 formano insieme un anello alchilendiossi, questo può essere ad esempio metilen-diossi, etilendiossi oppure propilen-1,3-diossi.

Postilla 2 di pag. 10

Composti che sono stati trovati attivi in una od entrambe queste prove comprendono i seguenti composti

<u>nº</u>	<u>composto</u>
1)	1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone
2)	1-metil-3-metiltio-4-chinolone
3)	1-metil-3-metilsolfonil-4-chinolone
4)	1-etil-3-metil-solfinil-4-chinolone
5)	6,7-dimetossi-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone
6)	5-cloro-1-metil-3-metil-solfinil-4-chinolone
7)	3-metil-solfinil-1-propil-4-chinolone
8)	6-cloro-1-metil-3-metilsolfinil-4-chinolone
9)	1,6-dimetil-3-metilsolfinil-4-chinolone

I composti (1) e (2), (3) e (4) sono stati descritti nella letteratura chimica. I composti rimanenti (5) - (9) sono ritenuti da essere composti nuovi.

La presente invenzione fornisce anche un metodo per abbassare la pressione sanguigna in un mammifero ipertensivo il quale comprende la somministrazione di un composto della formula I generale qui in precedenza definita od un suo sale di addizione con acido farmaceuticamente accettabile. Un dosaggio giornaliero adatto è in generale entro il campo di 0,1 fino a 50 mg/kg, più usualmente 0,5 fino a 10 mg/kg, dato in dosi singole o suddivise.

Postilla 3 di pag. 72

Composti della formula generale I in cui R_1 è differente da fenile possono anche venire preparati mediante alchilazione dei corrispondenti composti in cui R_1 è idrogeno.

La presente invenzione fornisce anche nuovi iluri intermedi della formula generale III in cui R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ed R_5 sono come qui in precedenza definiti, con la condizione che (a) quando R_3 e R_4 formano insieme un anello 6,7-metilendiossi, R_5 è idrogeno, ed R_1 è etile allora R_2 contenga almeno due atomi di carbonio, (b) quando R_3 , R_4 ed R_5 sono idrogeno ed R_2 è metile allora R_1 contenga almeno due atomi di carbonio purchè anche e quando R_1 è etile, allora R_2 contenga almeno due atomi di carbonio e (c) quando R_3 ed R_4 sono idrogeno, R_5 è 7-metile ed R_1 è etile, allora R_2 contenga almeno due atomi di carbonio.

(Per traduzione conforme)

