



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

UTBM

DOMANDA NUMERO	101994900380497
Data Deposito	18/07/1994
Data Pubblicazione	18/01/1996

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

DERIVATI DEL FENILCARBAMMATO ATTI ALL'IMPIEGO COME ANTICOLINESTERASICI

MI 94 A 00 1494



MED.42

Notarbartolo & Gervasi s.r.l.

Descrizione della domanda di brevetto per invenzione industriale
dal titolo:

"Derivati del fenilcarbammato atti all'impiego come
anticolinesterasici".

a nome: MEDIOLANUM FARMACEUTICI S.p.A.

con sede a MILANO

inventori designati: TERNI Patrizia, MAIRANI Lucia, MANDELLI
Giacomina, PAGELLA Pier Giuseppe, MARCHESINI Donata, MAIORANA
Stefano, BRUFANI Mario

depositata il _____ con il n.

Tecnica anteriore

Varie disfunzioni della memoria ed in particolare la demenza
senile di tipo Alzheimer sono caratterizzate dalla riduzione in
alcune aree cerebrali dei livelli del neurotrasmettitore
acetilcolina. In queste situazioni l'inibizione
dell'acetilcolinesterasi, enzima che idrolizza l'acetilcolina,
risulta utile ai fini terapeutici.

E' noto che la fisostigmina è un potente inibitore naturale
dell'acetilcolinesterasi e vari studi clinici hanno dimostrato
che essa dà risultati benefici nel trattamento di pazienti
affetti da patologie mentali. La fisostigmina ha però
caratteristiche farmacocinetiche sfavorevoli ed effetti
collaterali tali da rendere poco agevole il suo uso clinico.

E' noto ancora che l'eptastigmina o estere eptilcarbammico

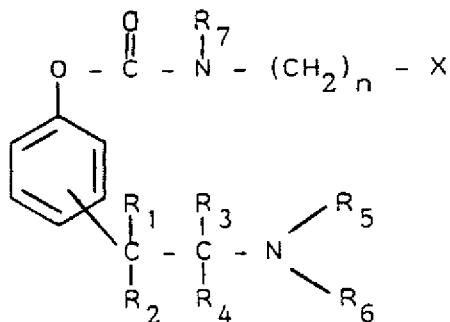
dell' eserolina (EP 0154864), pur essendo un inibitore dell'acetilcolinesterasi meno potente "in vitro" della fisostigmina, ha rispetto ad essa caratteristiche farmacocinetiche migliori ed effetti collaterali ridotti. Sono inoltre in studio clinico avanzato per la terapia del morbo di Alzheimer altri farmaci, quali per esempio Tacrina (New Engl.J.Med., 315, 1241 (1986)), Velnacrina (US 4631286), RA₇ (EP 193926), E2020 (EP 296560). Essi hanno dimostrato una certa efficacia accanto però talora a pesanti effetti collaterali, ad esempio Tacrina e Velnacrina inducono elevati livelli di transaminasi [Eur. Neuropsychopharmacol., 1(3), Abst. S-7-2 (1991)].

E' sempre più attuale quindi la ricerca di nuove sostanze dotate di attività inibente l'acetilcolinesterasi e di bassa tossicità.

Sommario

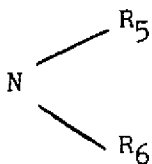
E' stata ora trovata una nuova classe di composti anticolinesterasici i quali presentano un'attività più elevata ed effetti collaterali inferiori rispetto ai composti noti ed inoltre presentano il vantaggio di essere preparati con un procedimento semplice ed economico. Alcuni di essi esplicano inoltre una attività selettiva sulla AChE senza modificare la BuChE.

Detta classe di composti, derivati del fenilcarbammato, ha la seguente formula generale



nella quale R_1 , R_2 , R_3 ed R_4 , uguali o differenti, rappresentano: idrogeno, alchile (C_1 - C_4) lineare o ramificato, cicloalchile (C_3 - C_6), arilalchile, idrossile, oppure R_1 ed R_2 insieme sono $-(\text{CH}_2)_m-$ in cui m è un numero intero da 2 a 5 e formano un ciclo da 3 a 6 atomi di carbonio;

R_5 ed R_6 , uguali o differenti, rappresentano: idrogeno, alchile (C_1 - C_6) lineare o ramificato, arilalchile, acile, oppure il gruppo



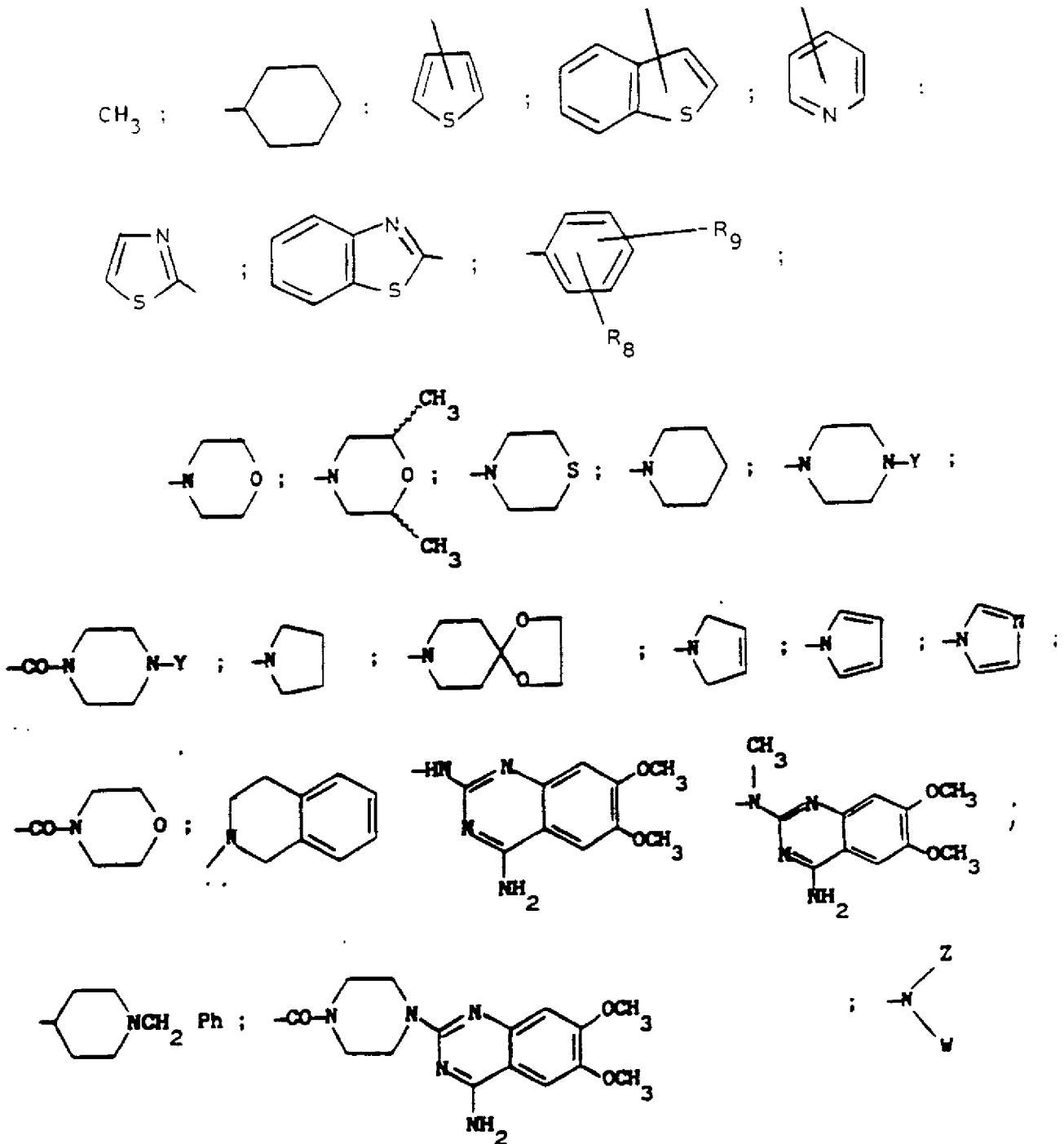
è un radicale derivato dalla morfolina, piperidina, tetraidrochinolina, tetraidroisochinolina, alchilpiperazina, arilpiperazina, arilalchilpiperazina, acilpiperazina, il gruppo dialchilamminoalchilico trovandosi in posizione para o meta rispetto al gruppo carbammico;

R_7 rappresenta l'idrogeno o un alchile (C_1 - C_4) lineare o

ramificato;

n è un numero intero da 0 a 20;

X è scelto fra i radicali

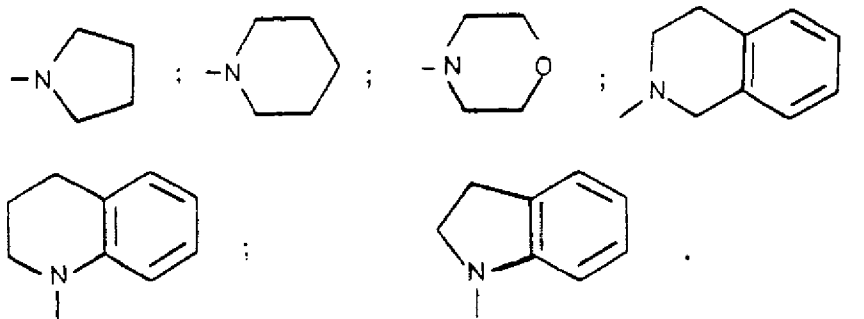


in cui R_8 ed R_9 , uguali o differenti, rappresentano: alchile (C_1-C_4) lineare o ramificato, alogeno, metossi, nitro, trifluorometile;

Y rappresenta un alchile (C_1-C_4) lineare o ramificato, acile, arile, arilalchile;

W e Z, uguali o differenti, rappresentano un alchile (C_1-C_4) lineare o ramificato, arilalchile, metossietile, metossipropile, metossibenzile;

oppure il gruppo $\overset{R_7}{|} -N-(CH_2)_n-X$ è un gruppo eterociclico quale ad esempio



I composti di formula generale (I) possono essere salificati con acidi farmacologicamente accettabili scelti nel gruppo comprendente HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 , $HClO_4$, CH_3SO_3H , acido p-toluensolfonico, acido citrico, acido tartarico, acido maleico, acido salicilico, acido fumarico, acido succinico, acido ossalico, ecc.

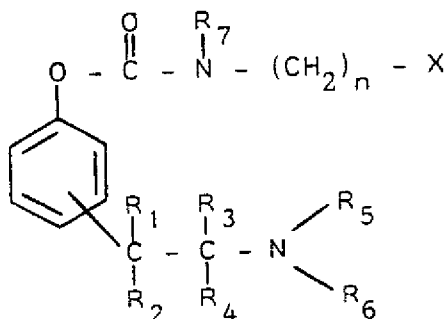
I composti della presente invenzione, grazie all'attività anticolinesterasica possono essere impiegati in terapia umana per la cura di quelle patologie che trovano giovamento da un aumento

dell'acetilcolina come ad esempio la malattia di Alzheimer.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

Le caratteristiche e i vantaggi dei derivati del fenilcarbammato atti all'impiego come anticolinesterasici secondo la presente invenzione, nonché il procedimento per la loro preparazione, saranno maggiormente evidenziati nel corso della seguente descrizione dettagliata.

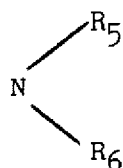
I composti della presente invenzione hanno la seguente formula generale:



nella quale R_1 , R_2 , R_3 ed R_4 , uguali o differenti, rappresentano: idrogeno, alchile (C_1 - C_4) lineare o ramificato, cicloalchile (C_3 - C_6), arilalchile, idrossile, oppure R_1 ed R_2 insieme sono - $(\text{CH}_2)_m$ - in cui m è un numero intero da 3 a 6 e formano un ciclo da 3 a 6 atomi di carbonio;

R_5 ed R_6 uguali o differenti, rappresentano:

idrogeno, alchile (C_1 - C_6) lineare o ramificato, arilalchile, acile; oppure il gruppo

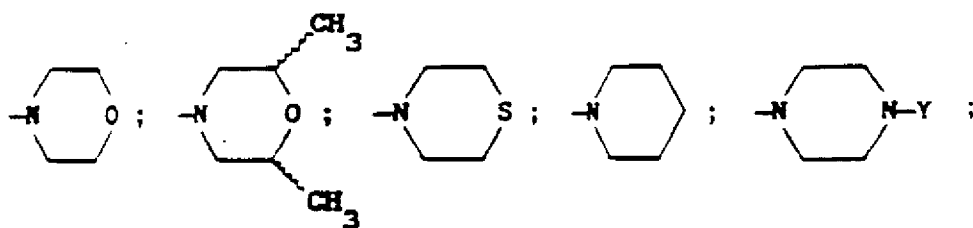
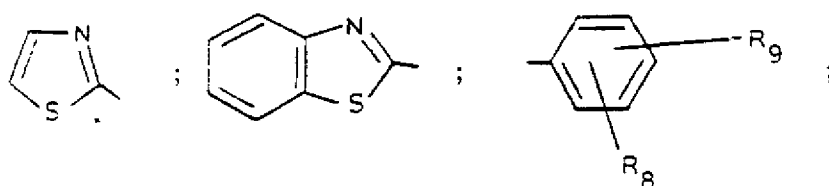
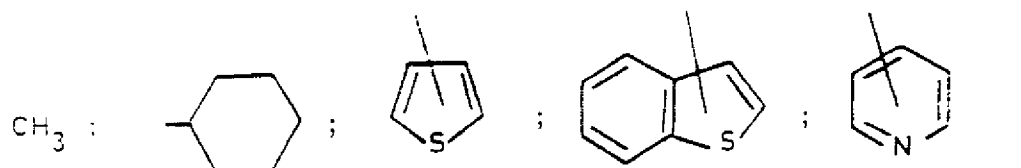


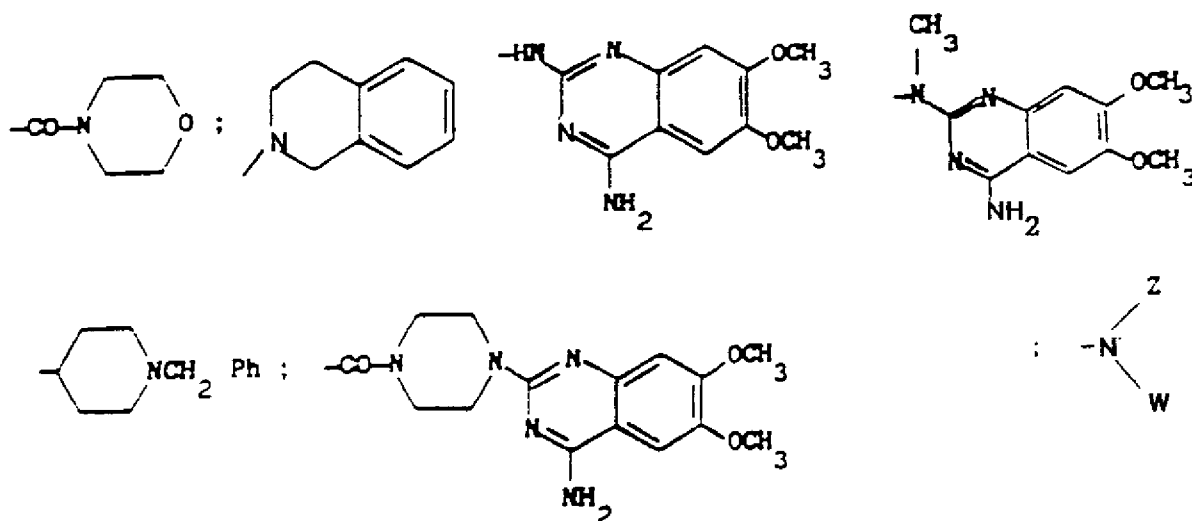
è un radicale derivato dalla morfolina, piperidina, tetraidrochinolina, tetraidroisochinolina, alchilpiperazina, arilpiperazina, arilalchilpiperazina, acilpiperazina, il gruppo dialchilamminoalchilico trovandosi in posizione para o meta rispetto al gruppo carbammico;

R₇ rappresenta l'idrogeno o un alchile (C₁-C₄) lineare o ramificato;

n è un numero intero da 0 a 20;

X è scelto fra i radicali



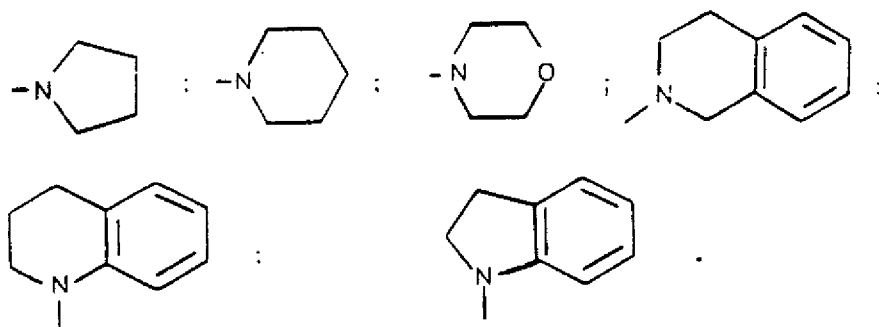


in cui R₈ ed R₉, uguali o differenti, rappresentano: alchile (C₁-C₄) lineare o ramificato, alogeno, metossi, nitro, trifluorometile;

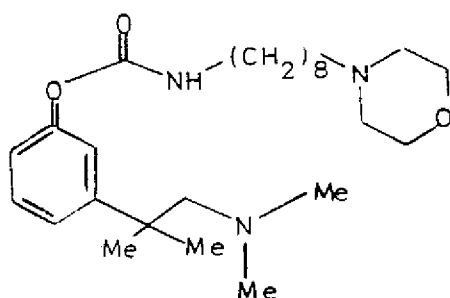
Y rappresenta un alchile (C₁-C₄) lineare o ramificato, acile, arile, arilalchile;

W e Z, uguali o differenti, rappresentano un alchile (C₁-C₄) lineare o ramificato, arilalchile, metossietile, metossipropile, metossibenzile;

oppure il gruppo $\begin{matrix} R_7 \\ | \\ -N-(CH_2)_n-X \end{matrix}$ è un gruppo eterociclico quale ad esempio



Il procedimento per la preparazione dei composti dell'invenzione viene descritto per il composto di formula (II)

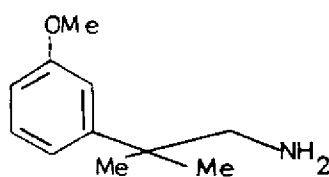


(II)

ma, come risulterà evidente dagli esempi, lo stesso procedimento può essere impiegato per la preparazione di tutti i composti di formula (I) mediante impiego delle opportune sostanze reagenti.

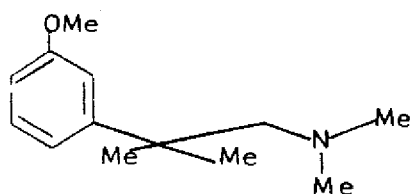
Il composto di formula (II) viene preparato attraverso i seguenti stadi:

A) il composto di formula (III)



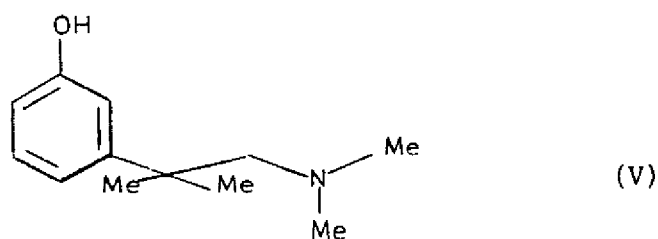
(III)

viene fatto reagire con formaldeide e nelle condizioni di amminazione riduttiva per ottenere il composto (IV)

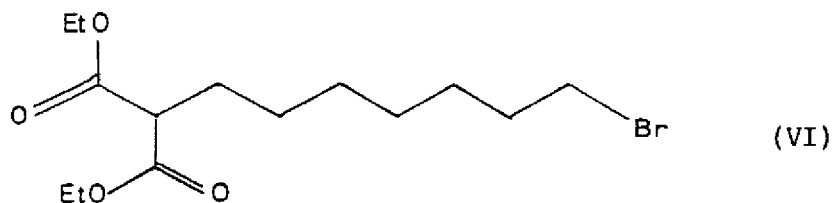


(IV)

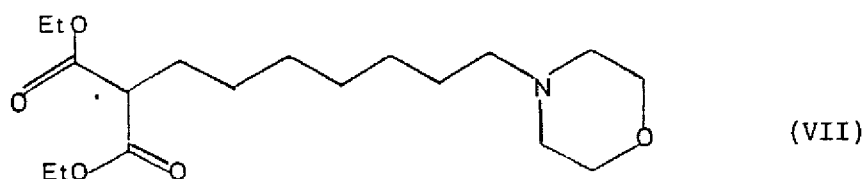
B) il composto di formula (IV) viene o-demetilato in condizioni acide per ottenere il composto di formula (V)



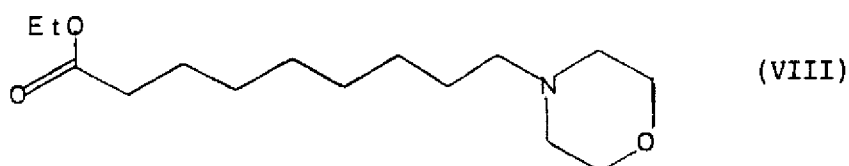
C) Il composto di formula (VI)



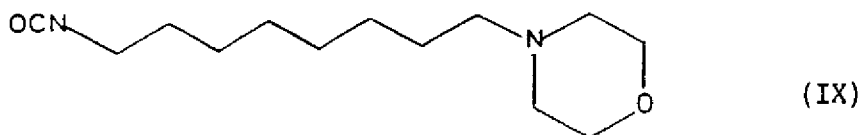
viene fatto reagire con morfolina per ottenere il composto (VII)



D) Il composto (VII) viene monodecarbossilato per ottenere il composto (VIII)



E) Il composto (VIII) viene sottoposto ad idrolisi, quindi trasformato in acilazide e per trasposizione di Curtius in isocianato per ottenere il composto (IX)



F) Il composto (V) sciolto in toluene anidro, viene trattato con sodio metallico e successivamente con il composto (IX) per ottenere il composto (II) desiderato.

Lo stadio A) è condotto preparando una soluzione in un solvente polare o aprotico dipolare quale metanolo, etanolo o acetonitrile del composto (III) e di formaldeide in rapporto molare 1:10 ed aggiungendo a questa soluzione un agente riducente come sodioboroidruro o sodio cianoboroidruro con rapporto molare 4:1 fra questo composto ed il composto (III), raffreddando la soluzione in modo che la temperatura venga mantenuta fra 2 e 5°C. La stessa reazione può essere condotta in acido formico e formaldeide ad una temperatura compresa tra 50-100°C.

Lo stadio B) è condotto trattando il composto (IV) con una soluzione acquosa di HBr al 48% in peso ad una temperatura compresa tra quella ambiente e 100°C, oppure utilizzando un acido di Lewis quale alluminio tricloruro, boro trifluoruro, boro

tribromuro ad una temperatura compresa tra 25° e 80°C in un solvente apolare quale benzene, toluene o clorobenzene.

Nello stadio C) il composto (VI) viene fatto reagire con morfolina con rapporto molare fra (VI) e morfolina compreso fra 1:2 e 1:3 in solvente aprotico dipolare come ad es. dimetilformamide, dimetilsolfossido, acetone, acetonitrile a temperatura ambiente.

Lo stadio D) è condotto facendo reagire il composto (VII) con acido borico con rapporto molare fra (VII) e acido borico compreso fra 1:1 e 1:2 alla temperatura di fusione dell'acido.

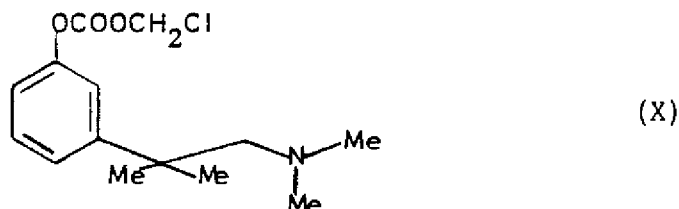
La reazione può essere anche condotta in dimetilsolfossido in presenza di sodio cloruro ad una temperatura compresa tra 100 e 160°C oppure scaldando a fusione il composto (VII) con acido stearico in presenza di tetrabutyl fosfonio bromuro.

Lo stadio E) è condotto trattando il composto (VIII) con sodio idrossido in acqua all'ebollizione per ottenerne il sale sodico; ad esso, dopo raffreddamento, si aggiunge acetone, tetrabutylammonio cloruro ed etilcloroformiato sciolto in acetone a temperatura compresa fra -5 e 0°C per formare l'anidride mista. Quest'ultima per trattamento con sodio azide sciolta in acqua a 0°C fornisce l'acilazide che scaldata all'ebollizione si trasforma in isocianato. I rapporti molari utilizzati sono stati i seguenti: composto (VIII)/etilcloroformiato fra 1:1 e 1:2 e composto (VIII)/sodio azide fra 1:2 e 1:3.

Nello stadio F) il composto (V) disciolto in un solvente apolare

come benzene, xilene, cloro-benzene, toluene viene trattato con sodio metallico in rapporto molare fra (VI) ed Na compreso fra 10:1 e 20:1 e successivamente con il composto (IX) a temperatura ambiente con rapporto molare fra (V) e (IX) compreso fra 1:1 e 1:2.

In alternativa al procedimento descritto i composti di formula generale (I) possono essere preparati mediante trattamento del clorometilcarbonato di formula (X)



con l'opportuna ammina a temperatura ambiente in un solvente aprotico dipolare quale acetonitrile, dimetilsolfossido e dimetilformamide con rapporto molare fra (X) e ammina compreso fra 1:1 e 1:2.

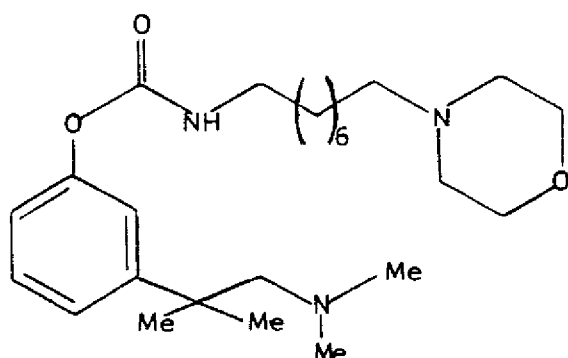
Per la formulazione in composizioni farmaceutiche i composti di formula generale (I) possono essere salificati con acidi scelti nel gruppo comprendente HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, HClO₄, CH₃SO₃H, acido p-toluensolfonico, acido citrico, acido tartarico, acido maleico, acido salicilico, acido fumarico, acido succinico, acido ossalico, ecc.

A scopo illustrativo del procedimento per la preparazione dei composti secondo l'invenzione vengono riportati i seguenti

esempi.

Esempio 1

Sintesi del 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-[8-(4-morfolinil)ottil]fenilcarbammato (II)



(II)

1A) N,N,2-trimetil-2-(3-metossifenil)propilammina (IV)

Ad una soluzione di 24.0 g (0.134 moli) di 2-metil-2-(3-metossifenil)propilammina (III) e 93 ml (1.34 moli) di formaldeide (40% in acqua) in 250 ml di acetonitrile si aggiungono 25.3 g (0.403 moli) di sodio cianoboroidruro a piccole porzioni e raffreddando in modo che la temperatura non superi i 5°C. Dopo 15' si porta a pH = 7 con acido acetico glaciale e si lascia a temperatura ambiente per 1 h. Si evapora il solvente a pressione ridotta, si riprende il residuo con etere etilico e si opera un lavaggio acido-base. La fase organica viene anidrificata ed evaporata a pressione ridotta ottenendo un olio giallino costituito da 23.71 g di N,N,2-trimetil-2-(3-metossifenil)propilammina. Resa = 85%.

MED.42

Notarbartolo & Gervasi s.r.l.

Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	73.51	10.21	6.76
(trov. %)	75.22	10.08	6.85

IR (film, cm^{-1}): 1040 (ν C-O-C)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm})$: 7.22(1H,t); 6.96(2H,m); 6.71(1H,m);
 3.79(3H,s); 2.45(2H,s); 2.07(6H,s);
 1.31(6H,s).

1B) 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]fenolo (V)

Una soluzione costituita da 10 g (48,2 mmoli) di N,N,2-trimetil-2-(3-metossifenil)propilammina (IV) in 180 ml di acido bromidrico al 48% in acqua viene scaldata a riflusso per 4 h. Al termine si concentra a pressione ridotta, si alcalinizza a pH = 9 e si estrae con etere etilico. La fase organica evaporata a pressione ridotta fornisce un olio giallino che viene cristallizzato da etere di petrolio:etere isopropilico/10:1. Si ottengono 6.84 g di solido biancastro costituito da 3-[(1-dimetilammino-2-)metil)prop-2-il]fenolo. Resa = 73%.

Analisi elementare	C	H	N
(teor. %)	74.57	9.91	7.25
(trov. %)	74.33	9.72	7.12

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm})$: 7.19(1H,m); 6.90(1H,m); 6.75(1H,m);
 6.65(1H,m); 2.58(2H,s); 2.09(6H,s);
 1.29(6H,s)

1C) 7-(4-morfolinil)eptil malonato dietilico (VII)

Ad una soluzione di 28.1 g (83.3 mmoli) di 7-bromoeptilmalonato

di etile (VI) (ottenuto come descritto in Bull. Soc. Chim. Fr. 1463 (1957)) in 150 ml di acetonitrile anidro, si aggiungono 16 ml (183 mmoli) di morfolina e si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente per 20 h. Dopo tale periodo il solido precipitato (morfolina bromidrato) viene filtrato e lavato con poco acetonitrile. Il solvente viene evaporato a pressione ridotta ed il residuo ripreso con etile acetato e lavato con acqua. La fase organica separata viene anidrificata ed evaporata a pressione ridotta ottenendo 28.0 g di 7-(4-morfolinil)etil malonato dietilico. Resa = 98%.

Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	62.95	9.68	4.08
(trov. %)	62.49	9.57	4.13

IR (film, cm^{-1}): 1745, 1730 (ν C=O).

1D) 9-(4-morfolinil)nonanoato di etile (VIII)

27.0 g (78.4 mmoli) di 7-(4-morfolinil)etil malonato di etile (VII) e 7.3 g (118 mmoli) di acido borico vengono scaldati per 5-6 h alla temperatura di fusione dell'acido borico (170°C), distillando l'etanolo che si forma durante la reazione. La miscela di reazione viene quindi versata in acqua ed estratta con etile acetato. La fase organica viene anidrificata ed evaporata a pressione ridotta ottenendo 16.6 g di 9-(4-morfolinil)nonanoato di etile. Resa = 78%.

MED.42

Notarbartolo & Gervasi s.r.l.

Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	66.38	10.77	5.16
(trov. %)	65.91	10.81	5.23

IR (film, cm^{-1}): 1730 (\checkmark C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 4.05(2H,q); 3.65(4H,t); 2.36(4H,t);

2.30-2.17(4H,m); 1.63-1.23(12H,m); 1.19(3H,t).

1E) 8-(4-morfolinil)ottilisocianato (IX)

Si sospendono 16.5 g (60.9 mmoli) di 9-(4-morfolinil)nonanoato di etile (VIII) in 50 ml di acqua, si aggiungono 2.68 g (67.0 mmoli) di sodio idrossido e si scalda a riflusso per 30'. Al termine la miscela di reazione viene raffreddata ed estratta con etile acetato. Alla fase acquosa contenente il sale sodico si aggiungono 25 ml di acetone, 0.82 g (2.95 mmoli) di tetrabuttilammonio cloruro e si gocciolano, mantenendo la temperatura tra -5°C e 0°C , 6.4 ml (78.4 mmoli) di etilcloroformiato sciolto in 25 ml di acetone. Dopo 1 h nella miscela di reazione si gocciolano 8.71 g (134 mmoli) di sodio azide sciolta in 50 ml di acqua e si lascia sotto agitazione a 0°C per 1 h. Dopo tale periodo la miscela viene estratta più volte con toluene, gli estratti organici vengono riuniti, anidrificati e scaldati a 80°C per 1 h. Al termine si evapora a pressione ridotta ed il residuo viene distillato a $140-143^\circ\text{C}$ e 2.5 mmHg. Si ottengono 6.0 g di 8-(4-morfolinil)ottilisocianato. Resa = 41%.

Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	64.96	10.06	11.65
(trov. %)	64.39	10.19	11.44

IR (film, cm^{-1}): 2270 (\checkmark) N=C=O

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 3.7(4H,t); 3.25(2H,t); 2.40(4H,t);
2.30(2H,q); 1.70-1.20(12H,m).

1F) 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-[8-(4-morfolinil)ottil]-fenilcarbammato (II)

Ad una soluzione di 3.0 g (15.5 moli) di 3-[(dimetilammino-2-metil)prop-2-il]fenolo (V) in 120 ml di toluene anidro si aggiungono a temperatura ambiente ed in atmosfera inerte 10 mg di sodio metallico; dopo 5' si gocciola lentamente una soluzione di 4.1 g (17.1 moli) di 8-(4-morfolinil)ottilisocianato (IX) in 70 ml di toluene anidro. Dopo 1.5 h si elimina il sodio in eccesso e si evapora a pressione ridotta. Si ottengono 6.51 g di 3-[(1-dimetilammino)2-metil)prop-2-il]-N-8-(4-morfolinil)ottil]-fenilcarbammato (II) in forma di olio giallino. Resa = 97%.

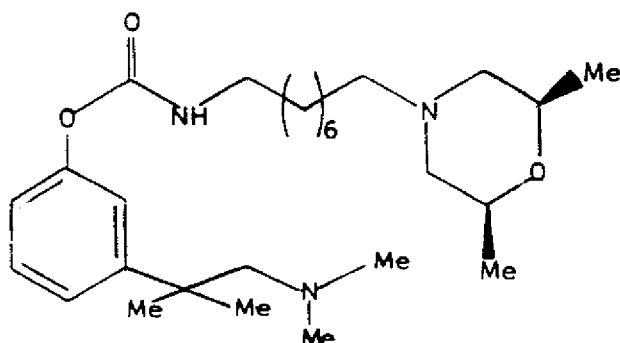
Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	69.25	10.00	9.69
(trov. %)	68.88	10.08	9.75

IR (fil, cm^{-1}): 3350 (\checkmark) N-H; 1740, 1720 (\checkmark) C=O

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.32-7.15(2H,m); 7.12(1H,t); 6.94(1H,dt);
5.03(1H,t); 3.72(4H,t); 3.25(2H,q); 2.44(6H,m); 2.31(2H,m);
2.07(6H,m); 1.31(18H,s).

Esempio 2

Sintesi del 3-[(1-dimetilammino-2-metil)-prop-2-il]-N-8-[[4-(cis 2,6-dimetil)morfolinil]ottil]-fenilcarbammato.



Preparazione del 7-[4-(cis 2,6-dimetil)morfolinil]eptil malonato dietilico

Operando come descritto nell'Esempio 1 al punto 1C ma utilizzando come ammina la cis 2,6-dimetilmorfolina si ottiene il 7-[4-(cis 2,6-dimetil)morfolinil]eptil malonato dietilico. Resa = 84%

Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	64.66	10.04	3.77
(trov. %)	64.22	10.21	3.85

IR (film, cm^{-1}): 1750, 1730 (\checkmark C=O)

Preparazione del 9-[4-(cis 2,6-dimetil)morfolinil]nonanoato di etile

Utilizzando il 7-[4-(cis 2,6-dimetil)morfolinil]eptil malonato dietilico ed operando come descritto nell'Esempio 1 al punto 1D si ottiene il 9-[4-(cis 2,6-dimetil)morfolinil]nonanoato di etile. Resa = 81%

MED.42

Notarbartolo & Gervasi s.r.l.

Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	68.18	11.11	4.68
(trov. %)	67.97	11.31	4.74

IR (film, cm^{-1}): 1730 (\checkmark C=O)

Preparazione del 8-[4-(cis 2,6-dimetil)morfolinil]ottilisocianato

Utilizzando il 9-[4-(cis 2,6-dimetil)morfolinil]nonanoato di etile ed operando come descritto nell'Esempio 1 al punto 1E si ottiene il 8-[4-(cis 2,6-dimetil)morfolinil]ottilisocianato. Resa = 50%.

Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	67.12	10.50	10.44
(trov. %)	67.61	10.69	10.55

IR (film, cm^{-1}): 2260 (\checkmark N=C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 3.35(2H,m); 3.15(2H,t); 2.38(2H,dt);
2.25(2H,dd); 1.70(2H,dd); 1.60-1.20(12H,m); 1.10(6H,d)

Preparazione del 3-[(1-dimetilammino-2-metil)-prop-2-il]-N--8[4-(cis 2,6-dimetil)morfolinil]ottil-fenilcarbammato

Da 2.09 g (10.8 mmoli) di 3-[(1-dimetilammino-2-metil)-prop-2-il]fenolo e 2.90 g (10.8 mmoli) di 8-[4-(cis 2,6-dimetil)morfolinil]ottilisocianato utilizzando la metodica descritta nell'Esempio 1 al punto 1F si ottengono 3.80 g di 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-[8-[4-(cis 2,6-dimetil)morfolinil]ottil]-fenilcarbammato. Resa = 76%

Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	70.24	10.26	9.10
(trov. %)	70.57	10.03	8.98

IR (film, cm^{-1}): 3320 (\checkmark N-H); 1740, 1715 (\checkmark C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.27 (1H,t); 7.20(1H,dt); 7.11(1H,d);

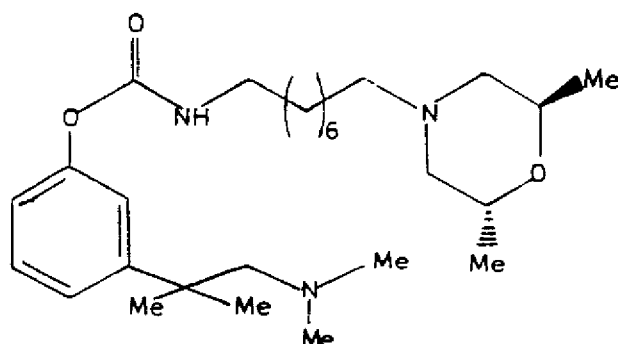
6.94(1H,dt); 5.00(1H,t); 3.68(2H,m); 3.25(2H,q); 2.74(2H,dt);

2.43(2H,s); 2.28(2H,dd); 2.10(6H,s); 1.70(2H,dd);

1.60-1.40(12H,m); 1.35(6H,s); 1.15(6H,d)

Esempio 3

Sintesi del 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-[8-[4-(trans 2,6-dimetil)morfolinil]ottil]-fenilcarbammato



Preparazione del 8-[4-(trans 2,6-dimetil)morfolinil]ottilisocianato

Operando come descritto nell'Esempio 1 ai punti 1C, 1D, 1E ma utilizzando la trans 2,6-dimetilmorfolina (ottenuta come descritto nel brevetto DE 2656747) si ottiene il 8-[4-(trans 2,6-dimetil)morfolinil]ottilisocianato.

Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	67.12	10.50	10.44
(trov. %)	66.85	10.39	10.27

Preparazione del 3-[(1-dimetilammino-2-metil)-prop-2-il]-N-[8-[4-

(trans 2,6-dimetil)morfolinil]ottil]-fenilcarbammato

Da 1.0 g (5.17 mmoli) di 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]fenolo e 1.4 g (5.17 mmoli) di 8-[4-(trans 2,6-dimetil)morfolinil]ottilisocianato utilizzando la metodica descritta nell'Esempio 1 al punto 1F si ottengono 1.67 g di 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-[8-[4-(trans 2,6-dimetil)morfolinil]ottil]-fenilcarbammato. Resa = 70%

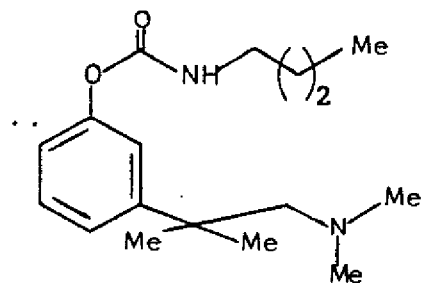
Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	70.24	10.26	9.10
(trov. %)	70.63	10.11	9.32

IR (film, cm^{-1}): 3320 (\checkmark N-H); 1740, 1715 (\checkmark C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.28(1H,t); 7.19(1H,dt); 7.10(1H,d); 6.90(1H,dt); 5.35(1H,t); 3.60(2H,m); 3.15(2H,q); 2.70(2H,m); 2.40(2H,s); 2.20(2H,m); 2.00(6H,s); 1.60(2H,t); 1.20(18H,m); 1.05(6H,d).

Esempio 4

Sintesi del 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-butilfenilcarbammato



Da 0.4 g (2.0 mmoli) di 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-

MED.42

Notarbartolo & Gervasi s.r.l.

il]fenolo e 0.2 g (2.0 mmoli) di butilisocianato utilizzando la metodica descritta nell'Esempio 1 al punto 1F si ottengono 0.48 g di 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-butyl-fenilcarbammato.

Resa = 80%

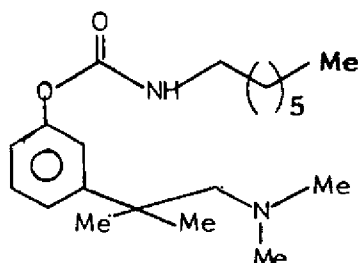
Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	69.82	9.65	9.58
(trov. %)	69.50	9.75	9.30

IR (film, cm^{-1}): 3330 (\checkmark N-H); 1740, 1720 (\checkmark C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.35-6.80(4H,m); 4.92(1H,s all); 3.21(2H,q); 2.40(2H,s); 2.02(6H,s); 1.42(4H,m); 1.27(6H,s); 0.87(3H,t).

Esempio 5

Sintesi del 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-eptil-fenilcarbammato



Da 0.16 g (0.83 mmoli) di 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]fenolo e 0.12 g (0.83 mmoli) di eptilisocianato utilizzando la metodica descritta nell'Esempio 1 al punto 1F si ottengono 0.21 g di 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-eptil-fenilcarbammato.
Resa = 75%.

MED.42

Notarbartolo & Gervasi s.r.l.

Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	71.81	10.24	8.37
(trov. %)	71.49	9.95	8.00

IR (film, cm^{-1}): 3320 (\checkmark N-H); 1740, 1720 (\checkmark C=O)

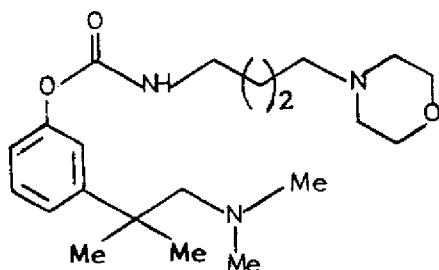
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.35-6.80 (4H,m); 4.92 (1H,s all);

3.21(2H,q); 2.40(2H,s); 2.07(6H,s); 1.60-1.10(10H,m);

1.27 (6H,s); 0.80(3H,t).

Esempio 6

Sintesi del 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-[4-(4-morfolinil)butil]-fenilcarbammato



Preparazione del 4-(4-morfolinil)butilisocianato

In 15.5 ml (0.03 moli) di fosgene (20% in toluene) mantenuti a 0°C ed in atmosfera inerte si gocciola in circa 20' una soluzione costituita da 3.16 g (0.02 moli) di 4-(4-morfolinil)butilammina e 16.7 ml (0.12 moli) di trietilammina in 60 ml di toluene. Si lascia reagire a 0°C per 3 h e quindi si elimina il solvente a pressione ridotta. Il residuo ripreso con diossano fornisce un solido bianco (trietilammina cloridrato) che viene filtrato. Il diossano viene evaporato a pressione ridotta ed il residuo

MED.42

Notarbartolo & Gervasi s.r.l.

ottenuto distillato tra 200-240°C a 0.5 mmHg. Si recuperano 2.4 g di 4-(4-morfolinil) butilisocianato. Resa = 65%

Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	58.67	8.75	15.21
(trov. %)	58.42	8.50	14.98

IR (film, cm^{-1}): 2280 (\checkmark) N=C=O)

Preparazione del 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-[4-(4-morfolinil)butil]-fenilcarbammato

Da 0.45 g (1.67 mmoli) di 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il] fenolo e 0.43 g (1.67 mmoli) di 4-(4-morfolinil)butilisocianato utilizzando la metodica descritta nell'Esempio 1 al punto 1F si ottengono 0.73 g di 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-[4(4-morfolinil)butil]-fenilcarbammato. Resa = 83%

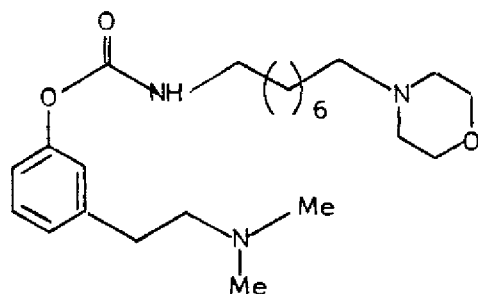
Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	66.81	9.34	11.13
(trov. %)	66.55	9.37	10.85

IR (film, cm^{-1}): 3340 (\checkmark) N-H); 1735, 1725 (\checkmark) C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.36-6.85(4H,m); 5.04(1H,s all); 3.71(4H,m); 3.25(2H,q); 2.49-2.20(8H,m); 2.15(6H,s); 1.60(4H,m); 1.35(6H,s).

Esempio 7

Sintesi del 3-[2-(dimetilammino)etil]-N-[8-(morfolinil)ottil] fenilcarbammato



Da 0.50 g (3.03 mmoli) di 3-[2-(dimetilammino)etil]fenolo e 0.73 g (3.03 mmoli) di 8-(4-morfolinil)ottilisocianato utilizzando la metodica descritta nell'Esempio 1 al punto 1F si ottiene 1 g di 3-[2-(dimetilammino)etil]-N-[8-(4-morfolinil)ottil]-fenilcarbammato. Resa = 80%

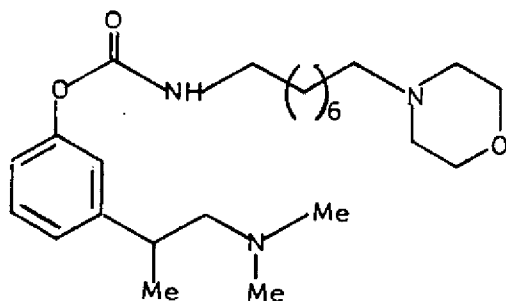
Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	68.11	9.69	10.36
(trov. %)	67.94	9.84	10.08

IR (film, cm^{-1}): 3360 (\checkmark) N-H; 1740, 1720 (\checkmark) C=O

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.30(1H,t); 7.00(3H,m); 5.20(1H,t); 3.70(4H,t); 3.25(2H,q); 2.80-2.50(4H,m); 2.45(4H,t); 2.35(2H,m); 2.30(6H,s); 1.30(12H,m).

Esempio 8

Sintesi del 3-[(1-dimetilammino)prop-2-il]-N-[8-(4-morfolinil)ottil]-fenilcarbammato



Preparazione del 3-[(1-dimetilammino)prop-2-il]fenolo

Utilizzando la N,N-dimetil-2-(3-metossifenil)propilammina ed operando come descritto nell'Esempio 1 al punto 1B si ottiene il 3-[(1-dimetilammino)prop-2-il]fenolo. Resa = 77%.

Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	73.70	9.56	7.81
(trov. %)	73.37	9.62	7.74

IR (film, cm^{-1}): 3300 (\checkmark O-H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.58(1H,m); 7.00(1H,t); 6.60(1H,m); 6.40(2H,m); 3.28(2H,m); 2.35(1H,q); 2.20(6H,s); 1.10(3H,d).

Preparazione del 3-[(1-dimetilammino)-prop-2-il]-N-[8-(4-morfolinil)ottil]-fenilcarbammato

Da 0.45 g (2.5 mmoli) di 3-[(1-dimetilammino)prop-2-il]fenolo e 0.62 g (2.5 mmoli) di 8-(4-morfolinil)ottilisocianato utilizzando la metodica descritta nell'Esempio 1 al punto 1F si ottengono 0.79 g di 3-[(1-dimetilammino)prop-2-il]-N-[8-(4-morfolinil)ottil]-fenilcarbammato. Resa = 75%

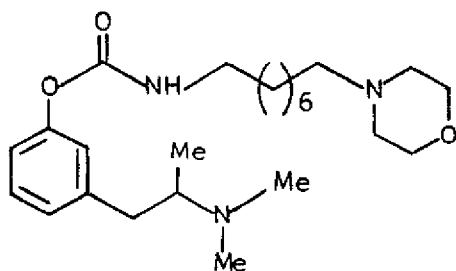
Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	68.70	9.85	10.01
(trov. %)	68.28	9.96	10.11

IR (film, cm^{-1}): 3350 (\checkmark N-H); 1730, 1710 (\checkmark C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.10(1H,t); 6.95(3H,m); 5.25(1H,t); 3.60(4H,t); 3.18(2H,q); 2.80(1H,q); 2.38(4H,t); 2.25(4H,m); 2.18(6H,s); 1.40-1.30(12H,m); 1.20(3H,d).

Esempio 9

Sintesi del 3-[2-(dimetilammino)propil]-N-[8-(4-morfolinil)ottil]-fenilcarbammato

**Preparazione del 3-[2-(dimetilammino)propil]fenolo**

Utilizzando la N,N,2-trimetil-(3-metossifenil)etilammina ed operando come descritto nell'Esempio 1 al punto 1B si ottiene il 3-[2-dimetilammino)propil]fenolo. Resa = 76%.

Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	73.70	9.56	7.81
(trov. %)	73.81	9.45	7.70

IR (film, cm^{-1}): 3450 (\checkmark O-H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.40(1H,m); 7.10(1H,t); 6.90(3H,m); 2.80(2H,m); 2.30(1H,q); 2.20(6H,s); 0.80(3H,d).

Preparazione del 3-[2-(dimetilammino)propil]-N-[8-(4-morfolinil)ottil]-fenilcarbammato

Da 0.51 g (2.8 mmoli) di 3-[2(dimetilammino)propil]fenolo e 0.68 g (2,8 mmoli) di 8-(morfolinil)ottilisocianato utilizzando la metodica descritta nell'Esempio 1 al punto 1F si ottengono 1.02 g

MED.42

Notarbartolo & Gervasi s.r.l.

di 3-[2-dimetilammino)propil]-N-[8-(4-morfolinil)ottil]-fenilcar-
bammato. Resa = 86%.

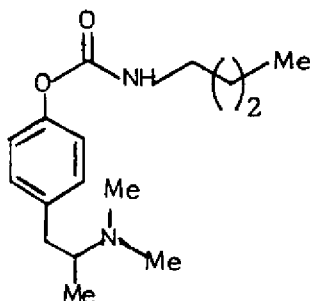
Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	68.70	9.85	10.01
(trov. %)	68.38	9.93	10.18

IR (film, cm^{-1}): 3320 (\checkmark N-H); 1740 (\checkmark C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.10(1H,t); 6.90(3H,m); 5.20(1H,t);
3.65(4H,t); 3.18(2H,q); 2.90(2H,dd); 2.70(1H,m); 2.37(4H,t);
2.28(2H,m); 2.25(6H,s); 1.50-1.30(12H,m); 0.80(3H,d).

Esempio 10

Sintesi del 4-[2-(dimetilammino)propil]-N-butil-fenilcarbammato



Da 0.50 g (2.79 mmoli) di 4-[2-(dimetilammino)propil]fenolo e
0.28 g (2.79 mmoli) di butilisocianato utilizzando la metodica
descritta nell'Esempio 1 al punto 1F si ottengono 0.6 g di 4-[2-
(dimetilammino)propil]-N-butil-fenilcarbammato. Resa = 77%.

Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	69.03	9.41	10.06
(trov. %)	68.77	9.50	10.20

IR (film, cm^{-1}): 3320 (\checkmark N-H); 1730 (\checkmark C=O)

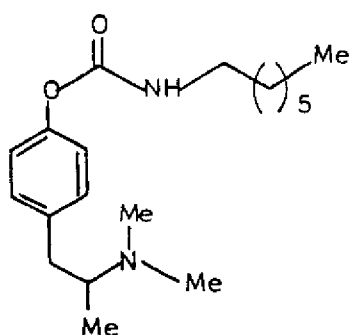
MED.42

Notarbartolo & Gervasi s.r.l.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.12-6.88(4H,m); 4.93(1H,t); 3.22(2H,q);
3.00-2.60(3H,m); 2.25(6H,s); 1.66-1.20(4H,m); 0.95-0.80(6H,m).

Esempio 11

Sintesi del 4-[2-(dimetilammino)propil]-N-eptil-fenilcarbammato



Da 0.30 g (1.67 mmoli) di 4-[2-dimetilammino]propil]fenolo e 0.24 g (1.67 mmoli) di eptilisocianato utilizzando la metodica descritta nell'Esempio 1 al punto 1F si ottengono 0.38 g di 4-[2-(dimetilammino)propil]N-eptil-fenilcarbammato. Resa= 71%.

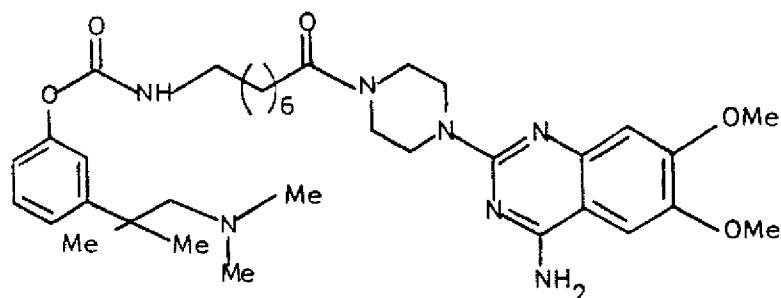
Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	71.43	9.78	8.77
(trov. %)	71.09	9.55	8.67

IR (film, cm^{-1}): 3320 (\checkmark N-H); 1730 (\checkmark C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.15-6.90(4H,m); 4.95(1H,t); 3.20(2H,q);
2.85-2.60(3H,m); 2.32(6H,s); 1.50-1.15(10H,m); 0.95-0.82(6H,m).

Esempio 12

Sintesi del 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-[4-(4-ammino-6,7-dimetossi)chinazolin-2-il]piperazinil]-8-ottanoil]-fenilcarbammato



12A) 4-[(4-ammino-6,7-dimetossi)chinazolin-2-il]-1-(8-bromoottanoil)piperazina

Ad una soluzione costituita da 5.0 g (0.022 moli) di acido 8-bromoottanoico in 50 ml di dimetilformammide anidra si aggiungono a 0°C e sotto atmosfera inerte, 2.1 ml (0.015 moli) di trietilammina anidra e successivamente 1.4 ml (0.015 moli) di etilcloroformiato. Si porta a temperatura ambiente e dopo 1.5 h si aggiungono 3.6 g (0.012 moli) di 1-[(4-ammino-6,7-dimetossi)chinazolin-2-il]piperazina (ottenuta come descritto in *J.Med.Chem.* 20, 146 (1977) sciolti in 80 ml di dimetilformammide anidra. Dopo 4 h si evapora il solvente a pressione ridotta ed il residuo ottenuto si spappola in acqua e si filtra. Si isolano 5.50 g di 4-[(4-ammino-6,7-dimetossi)chinazolin-2-il]-1-(8-bromoottanoil)piperazina. Resa = 93%.

Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	53.44	6.52	14.16
(trov. %)	52.88	6.74	13.84

IR (nujol, cm^{-1}): 3380, 3340, 3220 (\checkmark N-H); 1650 (\checkmark C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.05(1H,s); 6.90(1H,s); 5.50(2H,s allargato);

MED.42

Notarbartolo & Gervasi s.r.l.

3.92(3H,s); 3.90(3H,s); 3.85(2H,m); 3.78(2H,m); 3.65(2H,m);
3.50(2H,m); 3.35(2H,t); 2.32(2H,t); 1.80(2H,m); 1.58(2H,m);
1.30(6H,m).

12B) 4-[(4-ammino-6,7-dimetossi)chinazolin-2-il]-1-(8-ftalimmidoottanoil)piperazina

26.73 g (0.054 moli) di 4-[(4-ammino-6,7-dimetossi)chinazolin-2-il]-1-(8-bromoottanoil)piperazina, 10.01 g (0.054 moli) di potassio ftalimide e 0.1 g di sodio ioduro (quantità catalitica) vengono sospesi in 500 ml di dimetilformamide anidra e scaldati a 80°C per 15 h. Al termine si evapora il solvente a pressione ridotta, si aggiungono 300 ml di acqua e si estrae con cloroformio. La fase organica viene anidrificata, evaporata a pressione ridotta e cromatografata su gel di silice usando come eluente etere di petrolio : cloroformio : metanolo : trietilammina/8:5:1:1. Si raccolgono le frazioni di coda e si portano a secco. Si ottengono 23.12 g di 4-[(4-ammino-6,7-dimetossi)chinazolin-2-il]-1-(8-ftalimmidoottanoil)piperazina come solido giallino. Resa = 76%.

p.f. = 172.5-174°C

Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	64.27	6.47	14.99
(trov. %)	63.88	6.74	15.32

IR (nujol, cm⁻¹): 3430, 3330, 3200 (✓ N-H);
1760, 1700, 1620 (✓ C=O).

¹H-NMR (CDCl₃), ppm): 7.78(2H,m); 7.65(2H,m); 6.85(1H,s);

MED.42

Notarbartolo & Gervasi s.r.l.

6.75(1H,s); 5.16(2H,s); 3.92(3H,s); 3.86(3H,s); 3.76(4H,m);
3.61(4H,m); 3.45(2H,m); 2.30(2H,m); 1.60(4H,m); 1.30(6H,m).

12C) 4-[(4-ammino-6,7-dimetossi)chinazolin-2-il]-1-(8-amminoottanoil)piperazina

Una soluzione eterogenea costituita da 1.92 g (3.42 mmoli) di 4-[(4-ammino-6,7-dimetossi)chinazolin-2-il]-1-(8-ftalimmidoottanoil)piperazina e 0.5 ml (8.24 mmoli) di idrazina monoidrata (80% in acqua) in 40 ml di etanolo viene scaldata a riflusso per 3 h. La soluzione viene quindi concentrata a circa metà volume e addizionata di 2 ml di acido cloridrico al 36%. Si filtra il precipitato ottenuto e lo si lava con etanolo; le acque madri si evaporano a pressione ridotta e si riprende il residuo con 10 ml di acqua. Si porta a pH = 10 con sodio idrossido e si estrae con cloroformio. La fase organica separata si anidrififica e si evapora ottenendo 1.40 g di un solido biancastro costituito da 4-[(4-ammino-6,7-dimetossi)chinazolin-2-il]-1-(8-amminoottanoil)piperazina. Resa = 96%.

Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	61.37	7.96	19.52
(trov. %)	60.88	8.47	18.94

IR (nujol, cm^{-1}): 3400, 3340, 3220 (\checkmark n-H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 6.85(1H,s); 6.75(1H,s); 5.20(2H,s);
3.91(3H,s); 3.85(3H,s); 3.75(4H,m); 3.65(2H,m); 3.45(2H,m);
2.60(2H,t); 2.30(2H,t); 1.58(2H,m); 1.45-1.25(10H,m).

12D) 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]fenilclorometilcarbo-

nato

Ad una soluzione di 0.20 g (1.03 mmoli) di 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]fenolo e 0.15 ml (1.08 mmoli) di trietilammina anidra in 10 ml di cloruro di metilene anidro si gocciola a temperatura inferiore a 5°C una soluzione di 0.10 ml (1.13 mmoli) di clorometilcloroformiato in 10 ml di cloruro di metilene anidro e si lascia reagire per 2 h a temperatura ambiente. Al termine si lava prima con una soluzione di bicarbonato di sodio al 10% poi con acqua. La fase organica si anidrifica e si evapora a pressione ridotta ottenendo 0.28 g di 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]fenilclorometilcarbonato. Resa = 95%.

Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	58.84	7.05	4.90
(trov. %)	58.55	7.25	4.76

IR (film, cm^{-1}): 1770 (\checkmark C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.30-7.00 (4H,m); 5.75(2H,s); 2.47(2H,s); 2.06(6H,m); 1.29(6H,s).

12E) 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-[1-[4-[(ammino-6,7-dimetossi)chinazolin-2-il]piperazinil]-8-ottanoil]-fenilcarbammato

Ad una soluzione di 0.30 g (1.05 mmoli) di 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]fenilclorometilcarbonato in 7 ml di dimetilformamide anidra si aggiungono a temperatura ambiente 0.45 g (1.05 mmoli) di 4-[(4-ammino-6,7-dimetossi)chinazolin-2-il]-1-(8-amminooctanoil)piperazina e si lascia reagire per 1 h a

MED.42

Notarbartolo & Gervasi s.r.l.

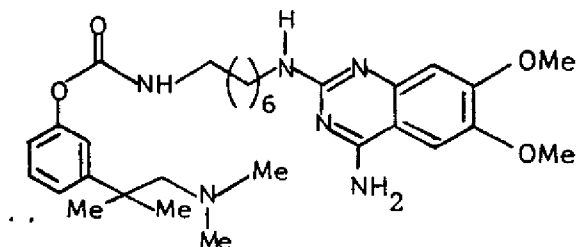
temperatura ambiente. Al termine si aggiungono 30 ml di acqua e si estrae con cloroformio. La fase organica anidrificata si evapora a pressione ridotta ed il residuo si cromatografa usando come eluente etere di petrolio : acetone : trietilammina/12:9:1. Si ottengono 0.60 g di 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-[1-[4(4-ammino-6,7-dimetossi)chinazolin-2-il]piperazinil]-8-ottanoil]-fenilcarbammato. Resa = 88%.

Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	64.69	7.91	15.09
(trov. %)	64.33	7.75	15.15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.21-6.80(6H,m); 5.17(2H,s allargato); 5.00(1H,t); 3.99(3H,s); 3.91(3H,s); 3.85(4H,m); 3.70(2H,m); 3.52(2H,m); 3.25(2H,m); 2.48(2H,s); 2.38(2H,t); 2.10(6H,s); 1.70-1.10(16H,m).

Esempio 13

Sintesi del 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-[N-[4-ammino-6,7-dimetossi)chinazolin-2-il]amminoeptil]-fenilcarbammato



Preparazione di N-[4-ammino-6,7-dimetossi)chinazolin-2-il]eptandiammina

Si sospendono 7.7 g (32 mmoli) di 4-ammino-2-cloro-6,7-

MED.42

Notarbartolo & Gervasi s.r.l.

dimetossichinazolina in 250 ml di butanolo anidro. Si aggiungono 12.6 g (97 mmoli) di 1.7-diamminoeptano e la miscela viene scaldata a riflusso per 15 h. Si evapora il solvente a pressione ridotta ed il residuo ottenuto viene ripreso con cloroformio e lavato con acqua basica. Si ottengono 12 g di prodotto grezzo che per purificazione cromatografica (eluente metilene cloruro : metanolo : ammonio idrossido 32% / 8 : 2 : 0.2) fornisce 5.7 g di N-[(4-ammino-6,7-dimetossi)chinazolin-2-il]eptandiammina. Resa = 51%.

Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	61.23	8.16	21.00
(trov. %)	61.15	8.24	20.87

IR (nujol, cm^{-1}): 3300, 3110 (\checkmark N-H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, ppm): 7.40(1H,s); 6.95(2H,m); 6.65(1H,s); 6.00(1H,m); 3.80(3H,s); 3.75(3H,s); 3.25(2H,m); 2.47(2H,m); 1.40-1.10(10H,m).

Preparazione di 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-[N-[(4-ammino-6,7-dimetossi)chinazolin-2-il]amminoetil-fenilcarbammato
Da 0.6 g (2.1 mmoli) di 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]fenilclorometilcarbonato e 0.5 g di N-[(4-ammino-6,7-dimetossi)chinazolin-2-il]eptandiammina utilizzando la metodica descritta nell'Esempio 12 al punto 12E si ottengono 0.54 g di 3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-[N-[(4-ammino-6,7-dimetossi)chinazolin-2-il]amminoetil-fenilcarbammato. Resa = 65%.

Analisi Elementare	C	H	N
(teor. %)	65.19	8.02	15.21
(trov. %)	65.07	8.11	15.09

IR (nujol, cm^{-1}): 3280 (\checkmark NHC=O); 3180 (\checkmark N-H); 1720 (\checkmark C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.70(1H,s); 7.50(2H,m); 7.30-7.10(4H,m);

6.95(1H,m); 6.78(1H,s); 5.50(1H,t); 4.00(3H,s); 3.90(3H,s);

3.40(2H,t); 3.30(2H,t); 2.60(2H,s); 2.15(6H,s);

1.50-1.30(16H,m).

Esempi da 14 a 28

Con procedimenti analoghi a quelli descritti in precedenza sono stati preparati i seguenti composti:

3-[(1-dimetilammino-2-etil)-but-2-il]-N-[8-(4-morfolinil)ottil]-fenilcarbammato (Esempio 14);

3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-[2-(4-morfolinil)etil]-fenilcarbammato (Esempio 15);

3-[(1-(N-benzil-N-metil)ammino-2-metil)prop-2-il]-N-[8-(4-morfolinil)ottil]-fenilcarbammato (Esempio 16);

3-[(1-dipropilammino-2-metil)prop-2-il]-N-[8-(4-morfolinil)ottil]-fenilcarbammato (esempio 17);

3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-[10-(4-morfolinil)decil]-fenilcarbammato (Esempio 18);

3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-fenil-fenilcarbammato (Esempio 19);

3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-(3-fluoro)fenil-fenilcarbammato (Esempio 20);

3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-(3-metil)fenil-fenilcarbammato (Esempio 21);

3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-(3-metossi)fenil-fenilcarbammato (Esempio 22);

3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-(3-cloro)fenil-fenilcarbammato (Esempio 23);

3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-benzil-fenilcarbammato (Esempio 24);

3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-fenil-N-metil-fenilcarbammato (Esempio 25);

3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-(3-cloro)-fenil-N-metil-fenilcarbammato (Esempio 26);

3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-etil-N-metil-fenilcarbammato (Esempio 27);

3-[(1-dimetilammino-2-metil)prop-2-il]-N-indolinil-fenilcarbammato (Esempio 28).

SPERIMENTAZIONE FARMACOLOGICA

I composti preparati come descritto negli esempi soprariportati sono stati studiati in una sperimentazione farmacologica rivolta alla determinazione dell'attività inibitrice della acetilcolinesterasi e della butirrilcolinesterasi. E' stato impiegato il metodo di Ellman et al. (Ellman G.L., Courtney K.D., Andres V., Featherstone R.M.: A New and Rapid Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase Activity, Biochem. Pharm. 7, 88, 1961).

Il tempo di contatto tra enzima e prodotto usato per le determinazioni è stato 10'.

Sono state utilizzate l'acetilcolinesterasi da eritrociti umani (AChE hRBC), l'acetilcolinesterasi da Electric Eel (AChE E.eel) e la butirrilcolinesterasi da siero umano (BuChE hserum) provenienti dalla Sigma Chemical.

I risultati ottenuti sono riportati nella Tabella 1. In detta tabella sono riportati per confronto i risultati ottenuti con l'eptastigmina, la fisostigmina e la tacrina (9-ammino-1,2,3,4-tetraidroacridina) che sono note sostanze anticolinesterasiche.

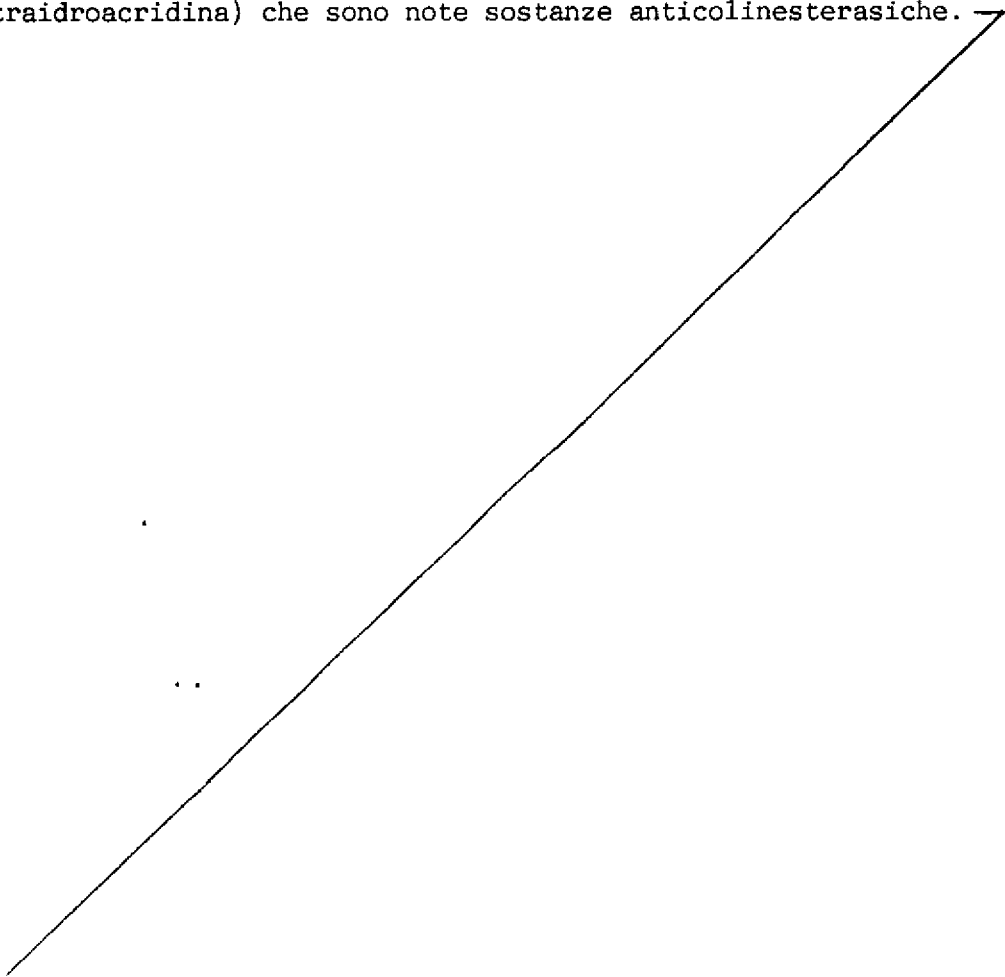


Tabella 1

Inibizione delle colinesterasi (IC₅₀ M)

Composto	AChE E. eel	AChE hRBC	BuChE hserum
Es. 1	4.7 x 10 ⁻⁷	1.6 x 10 ⁻⁷	1.4 x 10 ⁻⁸
Es. 2	1.1 x 10 ⁻⁶	4.2 x 10 ⁻⁷	2.0 x 10 ⁻⁸
Es. 3	1.2 x 10 ⁻⁶	2.0 x 10 ⁻⁷	2.0 x 10 ⁻⁸
Es. 4	2.5 x 10 ⁻⁷	1.3 x 10 ⁻⁷	1.6 x 10 ⁻⁹
Es. 5	1.2 x 10 ⁻⁷	1.8 x 10 ⁻⁷	3.0 x 10 ⁻⁸
Es. 6	> 10 ⁻⁴	> 10 ⁻⁴	0.9 x 10 ⁻⁸
Es. 7	> 10 ⁻⁴	1.4 x 10 ⁻⁵	4.0 x 10 ⁻⁸
Es. 8	1.3 x 10 ⁻⁶	2.2 x 10 ⁻⁷	1.4 x 10 ⁻⁸
Es. 9	> 10 ⁻⁴	1.0 x 10 ⁻⁴	0.5 x 10 ⁻⁷
Es. 10	> 10 ⁻⁴	0.7 x 10 ⁻⁴	0.6 x 10 ⁻⁴
Es. 11	> 10 ⁻⁴	4.2 x 10 ⁻⁵	0.6 x 10 ⁻⁴
Es. 12	1.7 x 10 ⁻⁸	0.8 x 10 ⁻⁷	0.5 x 10 ⁻⁷
Es. 13	2.3 x 10 ⁻⁸	1.5 x 10 ⁻⁸	2.8 x 10 ⁻⁸
Es. 14	NT	> 10 ⁻⁴	0.5 x 10 ⁻⁷
Es. 15	NT	> 10 ⁻⁴	2.5 x 10 ⁻⁷
Es. 16	1.4 x 10 ⁻⁵	4.8 x 10 ⁻⁶	0.7 x 10 ⁻⁸
Es. 17	0.7 x 10 ⁻⁶	0.7 x 10 ⁻⁵	0.5 x 10 ⁻⁸
Es. 18	NT	1.0 x 10 ⁻⁷	NT
Es. 19	NT	1.0 x 10 ⁻⁷	2.3 x 10 ⁻⁷
Es. 20	NT	2.2 x 10 ⁻⁷	> 10 ⁻⁴
Es. 21	NT	0.6 x 10 ⁻⁶	0.5 x 10 ⁻⁶
Es. 22	NT	2.1 x 10 ⁻⁷	0.6 x 10 ⁻⁶
Es. 23	NT	2.2 x 10 ⁻⁷	> 10 ⁻⁴
Es. 24	NT	0.6 x 10 ⁻⁷	1.3 x 10 ⁻⁹
Es. 25	NT	1.7 x 10 ⁻⁶	> 10 ⁻³
Es. 26	NT	4.0 x 10 ⁻⁷	2.2 x 10 ⁻⁴
Es. 27	NT	4.6 x 10 ⁻⁵	2.6 x 10 ⁻⁷
Es. 28	NT	0.6 x 10 ⁻⁴	> 10 ⁻³
Eptastigmina	0.5 x 10 ⁻⁶	2.9 x 10 ⁻⁷	4.0 x 10 ⁻⁸
Fisostigmina	1.5 x 10 ⁻⁷	0.5 x 10 ⁻⁷	0.7 x 10 ⁻⁷
Tacrina	NT	4.0 x 10 ⁻⁶	NT

NT non testato

Con IC_{50} è indicata la concentrazione molare inibente al 50%.

I risultati riportati in Tabella 1 dimostrano che i prodotti dell'invenzione hanno una elevata attività inibitrice dell'acetilcolinesterasi. Particolarmente attivi risultano i composti degli Esempi 1, 4, 5, 12, 13, 18, 19 e 24 la cui potenza è pari o addirittura superiore a quella della eptastigmina o della fisostigmina che risulta a sua volta superiore a quella della tacrina. I composti degli esempi 20, 23, 25 e 26 manifestano inoltre una potente e selettiva attività inibente la AChE mentre hanno scarsa attività sulla BuChE.

Il composto dell'Esempio 1 è stato valutato in confronto con l'eptastigmina anche per la tossicità acuta (singola somministrazione) nel topo maschio. I risultati sono riportati in Tabella 2.

Tabella 2

Prove di tossicità (DL_{50})

	DL_{50} mg/kg	
	os	e.v.
composto Es. 1	67	15
eptastigmina	21	7

I risultati dimostrano che i composti della serie rivendicata nella presente invenzione sono dotati di un basso grado di tossicità nell'animale da esperimento.

Risultati di altri esperimenti indicano inoltre che il composto 1, somministrato ai ratti per via orale alle dosi di 0.5 - 1 - 2 - 4 mg/kg/per os, è in grado di ridurre lo scompenso amnesico indotto da scopolamina nel test della Passive Avoidance.

I valori dei dosaggi per os utilizzati nel test della Passive Avoidance, se confrontati con i valori della DL₅₀, indicano che i composti rivendicati posseggono un elevato indice di safety.

Grazie alle caratteristiche soprariportate, i composti della presente invenzione, comprendenti i composti di formula (I) ed i loro sali con acidi farmacologicamente accettabili, trovano un'applicazione terapeutica in tutte le forme patologiche caratterizzate da carenza di acetilcolina come per esempio le malattie connesse con deficit di memoria (Alzheimer Disease) oppure nelle forme patologiche cerebrali di tipo ischemico.

A questo scopo vengono preparate composizioni farmaceutiche comprendenti quantità efficaci di detti composti in miscela con diluenti ed eccipienti farmacologicamente accettabili.

L'invenzione si riferisce quindi anche al metodo terapeutico, da applicare in terapia umana nelle patologie caratterizzate da carenza di acetilcolina, comprendente il somministrare per via orale o per via parenterale una dose farmacologicamente efficace di detti composti.

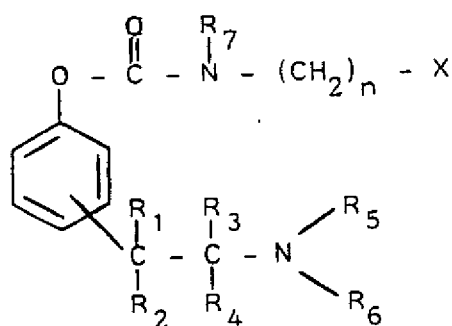
MED.42

Notarbartolo & Gervasi s.r.l.

La dose di composto (I) da somministrare per il trattamento terapeutico è compresa fra 10 e 200 mg/die per la somministrazione orale e fra 2 e 20 mg/die per la somministrazione parenterale.

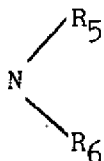
Rivendicazioni

1. Derivati del fenilcarbammato aventi la seguente formula generale:



nella quale R_1 , R_2 , R_3 ed R_4 , uguali o differenti, rappresentano idrogeno, alchile (C_1-C_4) lineare o ramificato, cicloalchile (C_3-C_6), arilalchile, idrossi, oppure R_1 ed R_2 insieme sono $-(CH_2)_m$ in cui m è un numero intero da 3 a 6 e formano un ciclo da 3 a 6 atomi di carbonio;

R_5 ed R_6 uguali o differenti, rappresentano idrogeno, alchile (C_1-C_6) lineare o ramificato, arilalchile, acile; oppure il gruppo



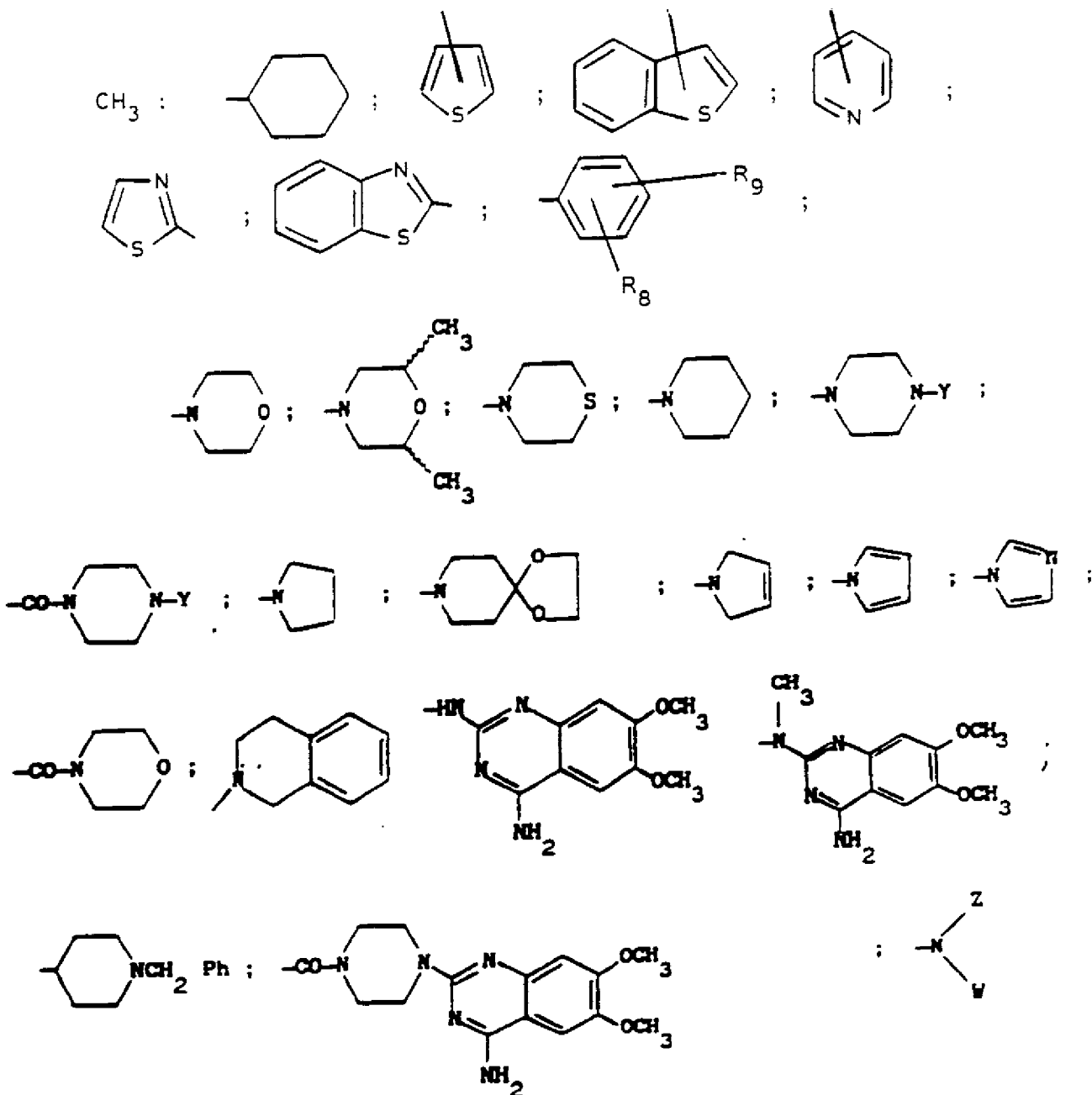
è un radicale derivato dalla morfolina, piperidina, tetraidrochinolina, tetraidroisochinolina, alchilpiperazina, arilpiperazina, arilalchilpiperazina, acilpiperazina, il gruppo

dialchilamminoalchilico trovandosi in posizione para o meta rispetto al gruppo carbammico;

R₇ rappresenta l'idrogeno o un alchile (C₁-C₄) lineare o ramificato;

n è un numero intero da 0 a 20;

X è scelto fra i radicali

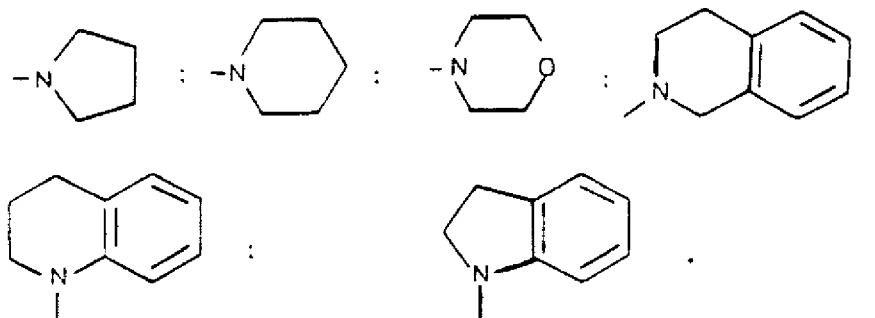


in cui R_8 ed R_9 , uguali o differenti, rappresentano: alchile (C_1 - C_4) lineare o ramificato, alogeno, metossi, nitro, trifluorometile;

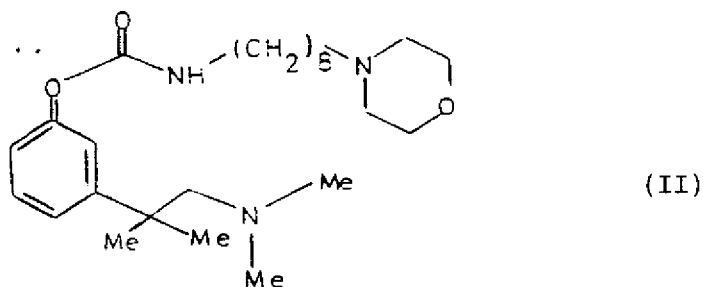
Y rappresenta un alchile (C_1 - C_4) lineare o ramificato, acile, arile, arilalchile;

W e Z, uguali o differenti, rappresentano un alchile (C_1 - C_4) lineare o ramificato, arilalchile, metossietile, metossipropile, metossibenzile;

oppure il gruppo $\begin{array}{c} R_7 \\ | \\ -N-(CH_2)_n-X \end{array}$ è un gruppo eterociclico quale ad esempio

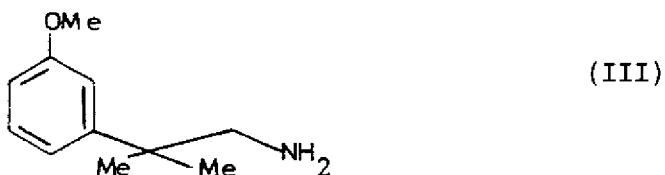


2. Procedimento per la preparazione del derivato del fenilcarbammato avente la formula (II)

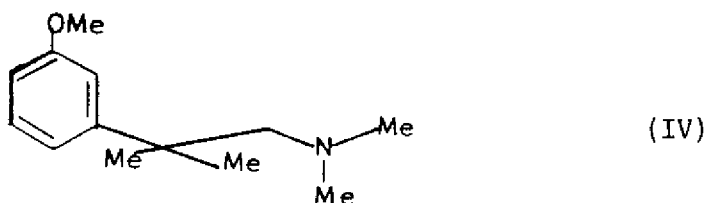


caratterizzato dal fatto che:

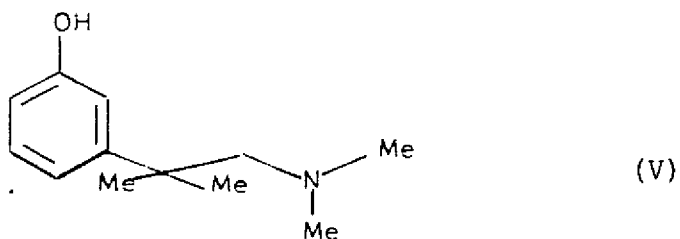
A) il composto di formula (III)



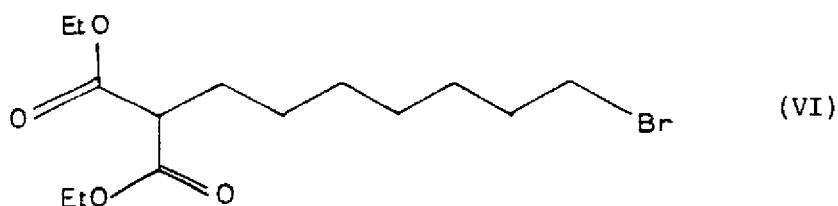
viene fatto reagire con formaldeide nelle condizioni di amminazione riduttiva per ottenere il composto (IV)



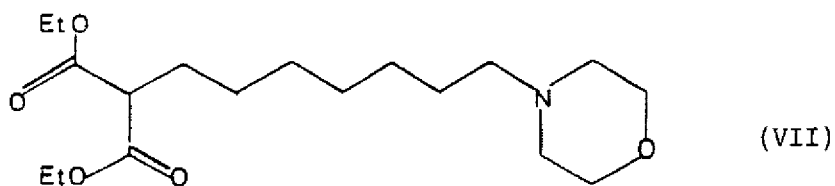
B) il composto di formula (IV) viene O-demetilato in condizioni acide per ottenere il composto di formula (V)



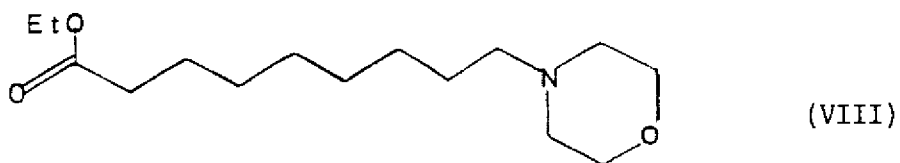
C) Il composto di formula (VI)



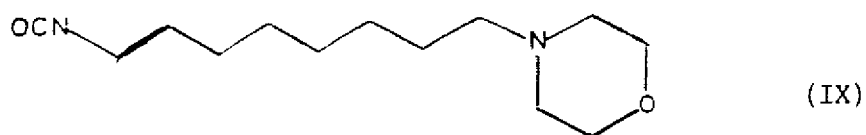
viene fatto reagire con morfolina per ottenere il composto (VII)



D) Il composto (VII) viene monodecarbossilato per ottenere il composto (VIII)



E) Il composto (VIII) viene sottoposto ad idrolisi, quindi trasformato in acilazide e per trasposizione di Curtius in isocianato per ottenere il composto (IX)



F) Il composto (V) sciolto in toluene anidro, viene trattato con sodio metallico e successivamente con il composto (IX) per ottenere il composto (II) desiderato.

3. Procedimento secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che detto stadio A) è condotto trattando in un solvente polare o aprotico dipolare il composto (III) con formaldeide e con un agente riducente scelto fra sodioboroidruro e sodio cianoboroidruro con rapporto molare fra (III) e formaldeide di 1:10 e con rapporto molare fra detto agente riducente e (III) di 4:1, a temperatura fra 2 e 5°C.

4. Procedimento secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che detto stadio B) è condotto in soluzione acquosa di HBr al 48% in peso a temperatura compresa fra la temperatura ambiente e 100°C.

5. Procedimento secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che detto stadio B) è condotto mediante trattamento con un acido di Lewis scelto fra alluminio tricloruro, boro trifluoruro e borotribromuro in un solvente apolare scelto fra benzene, toluene e clorobenzene a temperatura compresa fra 25 e 80°C.

6. Procedimento secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che detto stadio C) è condotto in solvente aprotico dipolare scelto fra dimetilformammide, dimetilsolfossido e acetone con un rapporto molare fra (VI) e morfolina compreso fra 1:2 e 1:3, a temperatura ambiente.

7. Procedimento secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal

fatto che lo stadio D) è condotto con rapporto molare fra (VII) e acido borico compreso fra 1:1 e 1:2 alla temperatura di fusione dell'acido.

8. Procedimento secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che lo stadio E) è realizzato mediante trattamento con sodio idrossido in acqua all'ebollizione, seguito da aggiunta di acetone, di etilcloroformiato sciolto in acetone e di tetrabuttilammonio cloruro a temperatura compresa fra -5 e 0°C e da trattamento finale con sodio azide sciolto in acqua a 0°C, il rapporto molare fra (VIII) ed etilcloroformiato essendo compreso fra 1:1 e 1:2 ed il rapporto molare fra (VIII) e sodio azide essendo compreso fra 1:2 e 1:3.

9. Procedimento secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che nello stadio F) detto trattamento di (V) con sodio metallico e con (IX) è condotto in un solvente apolare scelto fra benzene, xilene, clorobenzene e toluene, a temperatura ambiente e con rapporto molare fra (V) ed Na compreso fra 10:1 e 20:1 e fra (V) e (IX) compreso fra 1:1 e 1:2.

10. Composizione farmaceutica per il trattamento delle forme patologiche da carenza di acetilcolina contenente come sostanza attiva una dose efficace di un composto di formula (I) secondo la rivendicazione 1 oppure di un suo sale, in combinazione con diluenti ed eccipienti farmacologicamente accettabili.

11. Composizione secondo la rivendicazione 10 in forma atta alla somministrazione orale.

MED.42

Notarbartolo & Gervasi s.r.l.

12. Composizione secondo la rivendicazione 10 in forma atta alla somministrazione parenterale.

13. Metodo terapeutico per il trattamento delle forme patologiche da carenza di acetilcolina comprendente il somministrare una dose efficace di un composto di formula (I) secondo la rivendicazione 1 oppure di un suo sale farmacologicamente accettabile.

14. Metodo secondo la rivendicazione 13, caratterizzato dal fatto che detta somministrazione è realizzata per via orale alla dose compresa fra 10 e 200 mg/die.

15. Metodo secondo la rivendicazione 13, caratterizzato dal fatto che detta somministrazione è realizzata per via parenterale alla dose compresa fra 2 e 20 mg/die.

(PIC/ub)

IP
Milano, li 18 LUG. 1994

p. MEDIOLANUM FARMACEUTICI S.p.A.

Il Mandatario

Gemma Gervasi
Dr.ssa Gemma Gervasi della

Notarbartolo & Gervasi s.r.l.

