



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101996900556160
Data Deposito	15/11/1996
Data Pubblicazione	15/05/1998

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

DIARIL-CICLOMETILENPIRAZOLI FARMACOLOGICAMENTE ATTIVI, PROCEDIMENTO PER PREPARARLI E COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE CHE LI CONTENGONO

DESCRIZIONE

Della Domanda di Brevetto per Invenzione Industriale dal Titolo:

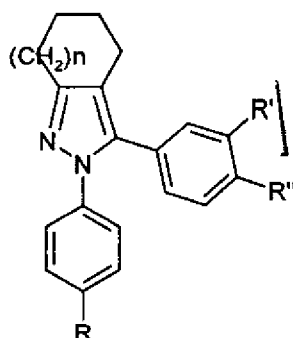
"Diaril-ciclometilenpirazoli farmacologicamente attivi, procedimento per prepararli e composizioni farmaceutiche che li contengono"

a nome : *ANGELINI RICERCHE S.p.A SOCIETA' CONSORTILE,*

S. Palomba, Pomezia (ROMA)

La presente invenzione riguarda una classe di diaril-ciclometilenpirazoli dotati di attività anti-infiammatoria, analgesica ed antipiretica, il procedimento per prepararli e le composizioni farmaceutiche che li contengono.

Più in particolare, la presente invenzione riguarda un pirazolo di formula generale



15 NOV. 1996

MI 96 A 2385

(I)

dove

n è 0, 1, 2, o 3;

R , R' ed R'' , uguali o diversi fra di loro, sono H, alogeno, alchilsolfonile, amminosolfonile ed alchilamminosolfonile,

ed i suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili.

E' noto che i farmaci anti-infiammatori non steroidei, comunemente usati per il trattamento dell'infiammazione, dolore e febbre, esercitano la maggior

parte della loro azione attraverso l'inibizione dell'enzima cicloossigenasi (COX).

Recentemente sono state identificate due isoforme dell'enzima: l'una (COX1) costitutivamente espressa in una grande varietà di cellule e l'altra (COX2) rapidamente indotta, in molti tipi di cellule, da agenti quali endotossine e citochine.

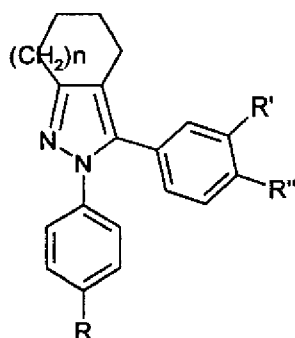
La forma costitutiva COX1 è responsabile in larga parte del rilascio endogeno basale delle prostaglandine che svolgono azioni fisiologiche quali il mantenimento dell'integrità gastrointestinale o il flusso sanguigno renale.

Al contrario, la forma inducibile COX2 è presumibilmente responsabile della produzione di prostaglandine in risposta a stimoli proinfiammatori in diversi tessuti e tipi cellulari.

Per queste ragioni il tecnico medio del ramo considera che un inibitore selettivo della COX2 abbia proprietà anti-infiammatorie simili a quelle di un convenzionale anti-infiammatorio non steroideo, ma con ridotta azione ulcerogena e nefrotossica. Una breve descrizione delle potenziali utilità degli inibitori della COX2 è data nell'articolo di J. Vane, Nature, vol. 367, 215-216, 1994 ed in un articolo apparso su Drugs News and Perspectives, vol. 7, 501-512, 1994.

Ora è stato trovato che i composti di formula (I) sono dotati di un'elevata attività selettiva nei confronti della COX2.

Costituisce quindi un primo oggetto della presente invenzione un ciclo-metilenpirazolo di formula



(I)

dove

n è 0, 1, 2 e 3;

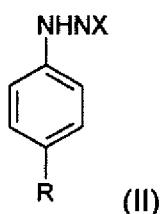
R, R' ed R'', uguali o diversi fra di loro, sono H, alogeno, alchilsolfonile, aminosolfonile ed alchilamminosolfonile,

ed i suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili.

Preferibilmente n è uguale a 0, 1 o 2.

Esempi preferiti di alogeni sono il fluoro ed il cloro. Preferibilmente la catena alchilica dell'alchilsolfonile e dell'alchilamminosolfonile ha da 1 a 6 e, ancor più preferibilmente, da 1 a 3 atomi di carbonio e può essere sia lineare, che ramificata o ciclica. Tipici esempi di tali sostituenti sono il metilsolfonile, il metilamminosolfonile ed il ciclopropilsolfonile.

Un secondo oggetto della presente invenzione è costituito da un procedimento per preparare un composto di formula (I), caratterizzato dal fatto che un composto di formula

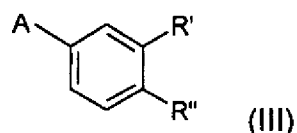


(II)

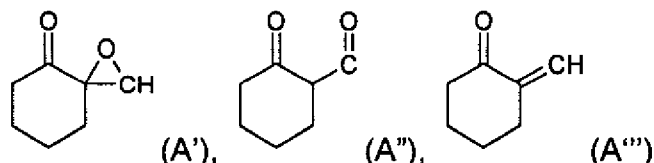
dove X è H o cicloesilidene, ed

R ha i significati indicati più sopra,

viene fatto reagire con un composto di formula



dove R' e R'' hanno i significati menzionati più sopra ed A è scelto dal gruppo comprendente COHal, A', A'' e A'''



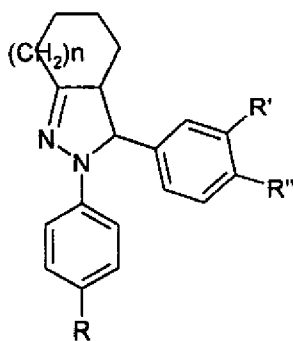
dove Hal è alogeno, preferibilmente cloro.

Preferibilmente, quando X = H, questa reazione viene condotta in soluzione di un adatto diluente polare ed in presenza di un acido organico o minerale ad una temperatura compresa fra 0°C e 120°C. Preferibilmente, fra 60 ed 80°C. Tipici esempi di diluenti preferiti sono gli alcoli alifatici a basso peso molecolare.

Quando A = A' ed X è idrogeno la reazione viene preferibilmente condotta in soluzione di un alcole a basso peso molecolare, preferibilmente etanolo, in presenza di un acido, preferibilmente acido acetico glaciale, secondo A.J. Nunn e F.J. Rowell "J.Chem.Soc., 23, 2435-8, 1975" a dare direttamente il composto desiderato di formula (I).

A sua volta, quando A = A'' ed X è idrogeno la reazione viene preferibilmente condotta in soluzione di un alcole a basso peso molecolare, preferibilmente etanolo, in presenza di un acido, preferibilmente acido solforico, a dare, come prodotto principale, il composto desiderato di formula (I).

Infine, quando A = A''' ed X è idrogeno la reazione viene preferibilmente condotta in soluzione di un alcole a basso peso molecolare, preferibilmente etanolo, in presenza di un acido, preferibilmente acido cloridrico, a dare il composto di formula



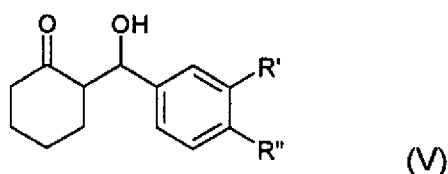
da cui si prepara il corrispondente composto di formula (I) per trattamento con un blando ossidante quale, ad esempio, bromo in acqua secondo quanto descritto in J. Chin. Chem. Soc. 41, 585-9 (1994) o con biossido di manganese in soluzione di cloruro di metilene.

Il composto di formula (IV) in cui $n = 1$, $R =$ metilsolfonile, $R' = H$ e $R'' = Cl$, è nuovo. Esso costituisce quindi un ulteriore oggetto della presente invenzione.

Quando A è $COHal$ ed X è cicloesilidene, la reazione viene preferibilmente condotta in presenza di tetraidrofurano anidro tra $-70^{\circ}C$ e $20^{\circ}C$ a dare direttamente il composto di formula (I).

I composti intermedi di formula (III) in cui A è A' , R' è H ed R'' è alchilsolfonile (= metilsolfonile) o alogeno (= fluoro) ed il composto (III) in cui $A = A'''$, $R' = H$ ed R'' è alchilsolfonile (= metilsolfonile) sono nuovi. Essi costituiscono, quindi, un ulteriore oggetto della presente invenzione.

I nuovi composti di formula (III) in cui A è A''' ed R' e R'' hanno i significati indicati più sopra, vengono preferibilmente preparati per disidratazione del composto di formula



Il composto di formula (V), in cui R' è H ed R'' è alchilsolfonile (= metil-solfonile) è nuovo anch'esso e costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione.

Un altro oggetto ancora della presente invenzione è costituito da una composizione farmaceutica che comprende un composto di formula (I) o un suo sale di addizione acida farmaceuticamente accettabile unitamente ad un veicolo farmaceutico.

Tipici esempi di stati patologici che possono trarre giovamento dal trattamento con una composizione farmaceutica secondo la presente invenzione sono le malattie infiammatorie.

Preferibilmente, le composizioni farmaceutiche della presente invenzione vengono preparate sotto forma di adatte forme di dosaggio comprendenti una dose efficace di almeno un composto di formula (I) o di un suo sale con un acido farmaceuticamente accettabile ed almeno un ingrediente inerte farmaceuticamente accettabile.

Esempi di adatte forme di dosaggio sono le compresse, le capsule, le compresse rivestite, i granuli, le soluzioni e gli sciroppi per somministrazione orale; le creme, gli unguenti ed i cerotti medicati per somministrazione topica; le supposte per somministrazione rettale e le soluzioni sterili per somministrazione per via iniettabile, aerosolica od oftalmica.

Le forme di dosaggio possono anche contenere altri ingredienti tradizionali come: conservanti stabilizzanti, tensioattivi, tamponi, sali per regolare la pressione osmotica, emulsionanti, dolcificanti, coloranti, aromi e simili.

Se richiesto da particolari terapie, la composizione farmaceutica della presente invenzione può contenere altri ingredienti farmacologicamente attivi la cui somministrazione contemporanea sia utile.

La quantità di composto di formula (I) o di un suo sale con un acido farmaceuticamente accettabile nella composizione farmaceutica della presente invenzione può variare entro un ampio intervallo in funzione di fattori noti come, per esempio, il tipo di malattia da trattare, la gravità della malattia, il peso corporeo del paziente, la forma di dosaggio, la via di somministrazione prescelta, il numero di somministrazioni giornaliere e l'efficacia del composto di formula (I) prescelto. Tuttavia, la quantità ottimale può essere determinata dal tecnico del ramo in modo facile e routinario.

Tipicamente, la quantità di composto di formula (I) o di un suo sale con un acido farmaceuticamente accettabile nella composizione farmaceutica della presente invenzione sarà tale da assicurare un livello di somministrazione compreso fra 0,01 e 140 mg/Kg/giorno.

Le forme di dosaggio della composizione farmaceutica della presente invenzione possono essere preparate secondo tecniche ben note al chimico farmaceutico che comprendono la miscelazione, la granulazione, la compressione, la dissoluzione, la sterilizzazione e simili.

Valgano i seguenti esempi ad illustrare la presente invenzione senza, tuttavia, limitarla in alcun modo.

ESEMPIO 1

Preparazione del 2-(α -idrossi-4-metilsolfonilbenzil)cicloesano

(V: $R' = H$, $R'' = SO_2CH_3$)

Ad una miscela di 4-metilsolfonilbenzaldeide (2,21 g, 0,012 moli) e cicloesano (4,7 g, 0,048 moli), è stata aggiunta, goccia a goccia, a temperatura ambiente, una soluzione acquosa (20,6 ml) di carbonato sodico (1,89 g, 0,018 moli). Dopo 10' a temperatura ambiente, la miscela di reazione è stata diluita con acqua (135 ml) e lasciata riposare per altre 6 ore. Il solido precipitato è stato filtrato e cristallizzato da acetato di etile, ottenendo 2 g del prodotto desiderato (p.f. 150 - 152°C).

Analisi elementare	C	H
trov%:	59,42	6,35
calc%: per $C_{14}H_{18}O_4S$	59,56	6,43

1H -NMR (δ , $CDCl_3$): 1,5 -2,7 (m, 9H); 3,08 (s, 4H); 5,46 (m, 1H); 7,5 (d, 2H); 7,8 (d, 2H).

ESEMPIO 2

Preparazione del 2-(4-metilsolfonil)benzilidencicloesano

(III: $A = A'''$, $R' = H$, $R'' = SO_2CH_3$)

Una soluzione di 2-(α -idrossi-4-metilsolfonilbenzil)cicloesano (4,84 g, 0,017 moli) in etanolo assoluto (9,7 ml), addizionata di una goccia di HCl conc., è stata riscaldata fino alla temperatura di refluxo. Dopo qualche minuto è stata raffreddata, diluita con un eguale volume di acqua ed estratta con diclorometano (2x10 ml). Dopo evaporazione del solvente a pressione ridotta, il residuo è stato cromatografato su colonna flash, eluendo con una miscela di toluene-acetato di etile 4:1. Resa 1,33 g (p.f. 89-90°C).

Analisi elementare	C	H
trov%:	63,45	6,17
calc%: per $C_{14}H_{16}O_3S$	63,62	6,10

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 1,7-2,2 (m, 4H); 2,5-2,9 (m, 4H); 3,08 (s, 3H); 7,5-7,7 (m, 3H); 7,8-8,1 (d, 2H).

ESEMPIO 3

Preparazione dell' 2-(4-metilsolfonil)fenil-3-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetraidroindazolo (AFR 906)

(I: $n = 1$, $R = \text{SO}_2\text{CH}_3$, $R' = \text{H}$, $R'' = \text{Cl}$)

a) In una sospensione di 4-metilsolfonilfenilidrazina (7,3 g, 0,039 moli) e 2'-(4-clorofenil)spiro[cicloesano-2'-ossiran]-2-one (9,2 g, 0,039 moli) in etanolo assoluto (400 ml) è stato velocemente gocciolato, sotto agitazione e a temperatura ambiente, acido acetico glaciale (15 ml). Al termine la miscela di reazione è stata riscaldata alla temperatura di riflusso per 4 ore. I solventi sono stati allontanati a pressione ridotta ed il residuo è stato cristallizzato due volte da etanolo. Resa 11,4 g (p.f. 153 - 155°C).

Analisi elementare	C	H	N
trov%:	61,93	4,81	7,12
calc%: per $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$	62,08	4,95	7,24

$^1\text{H-NMR}$ (δ , DMSO): 1,6 -1,9 (m, 4H); 2,4 -2,7 (m, 4H); 3,25 (s, 3H); 7,1 -7,6 (m, 6H); 7,8 (d, 2H).

b) Per condensazione del 2-(4-clorobenzoil)cicloesanone con la 4-metilsolfonilfenilidrazina è stata ottenuta una miscela che è stata separata per cromatografia su colonna a dare, come prodotto principale, il composto del precedente paragrafo a).

c) Per ossidazione, preferibilmente con MnO_2 , in soluzione di CH_2Cl_2 del composto dell'esempio 7 (AFR 109).

Operando analogamente a quanto indicato più sopra si possono preparare i seguenti composti:

1-(4-clorofenil)-5-(metilsolfonil)fenil-3,4,5,6-tetraidroindazolo (I: $n = 1$, $R = \text{Cl}$, $R' = \text{H}$, $R'' = \text{SO}_2\text{Me}$),

1-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsolfonil)fenil-3,4,5,6-tetraidroindazolo (I: $n = 1$, $R = \text{F}$, $R' = \text{H}$, $R'' = \text{SO}_2\text{Me}$),

1-(4-metilamminosolfonil)fenil-5-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetraidroindazolo (I: $n = 1$, $R = \text{MeNHSO}_2$, $R' = \text{H}$, $R'' = \text{F}$),

1-(4-ciclopropilamminosolfonil)fenil-5-(4-clorofenil)-3,4,5,6-tetraidroindazolo (I: $n = 1$, $R = \text{ciclopropil-NHSO}_2$, $R' = \text{H}$, $R'' = \text{Cl}$),

1-(4-metilsolfonil)fenil-5-(4-clorofenil)-trimetilenepirazolo (I: $n = 0$, $R = \text{MeNHSO}_2$, $R' = \text{H}$, $R'' = \text{Cl}$),

1-(4-aminosolfonil)fenil-5-(4-fluorofenil)-trimetilenepirazolo (I: $n = 0$, $R = \text{NH}_2\text{SO}_2$, $R' = \text{H}$, $R'' = \text{F}$),

1-(4-metilsolfonil)fenil-5-(4-fluorofenil)-pentametilenepirazolo (I: $n = 2$, $R = \text{MeNHSO}_2$, $R' = \text{H}$, $R'' = \text{F}$),

1-(4-aminosolfonil)fenil-5-(4-clorofenil)-pentametilenepirazolo (I: $n = 2$, $R = \text{NH}_2\text{SO}_2$, $R' = \text{H}$, $R'' = \text{Cl}$),

1-(4-metilsolfonil)fenil-5-(3,4-diclorofenil)-3,4,5,6-tetraidroindazolo (I: $n = 1$, $R = \text{MeNHSO}_2$, $R' = \text{Cl}$, $R'' = \text{Cl}$),

1-(4-aminosolfonil)fenil-5-(3,4-diclorofenil)-3,4,5,6-tetraidroindazolo (I: $n = 1$, $R = \text{NH}_2\text{SO}_2$, $R' = \text{Cl}$, $R'' = \text{F}$).

ESEMPIO 4

Preparazione del 2-(4-aminosolfonil)fenil-3-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetraidroindazolo (AFR 101)

(I: $n = 1$, $R = \text{SO}_2\text{NH}_2$, $R' = \text{H}$, $R'' = \text{Cl}$)

Operando in modo analogo a quanto descritto nel paragrafo a) dell'esempio 4, ma partendo da 2'-(4-clorofenil)spiro[cicloesano-2'-ossiran]-2-one (2,37 g) (J. Chem. Soc. "Perkin I" pag. 2435, 1975) e da (4-aminosolfonil)fenilidrazina (1,87 g), sono stati ottenuti 1,8 g del prodotto desiderato (p.f. 195 - 197°C, da acetato di etile).

Analisi elementare	C	H	N
trov%:	58,92	4,64	10,89
calc%: per $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$	58,83	4,68	10,83

$^1\text{H-NMR}$ (δ , DMSO): 1,6-2,0 (m, 4H); 2,4-2,8 (m, 4H); 7,1-7,6 (m, 6H+2); 7,8 (d, 2H).

ESEMPIO 5

Preparazione del 2'-(4-fluorofenil)spiro[cicloesano-2'-ossiran]-2-one

(III: $A = A'$, $R' = \text{H}$, $R'' = \text{F}$)

In una soluzione di 2-(4-fluoro)benzilidencicloesanone (2,8 g, 0,0136 moli) in metanolo (17 ml), sotto agitazione e alla temperatura di 10°C, sono state gocciolate una soluzione di H_2O_2 al 30% (6,54 ml) e, dopo qualche minuto, una soluzione di NaOH 6N (3,1 ml). Al termine, dopo 1 ora a 10°C, la miscela di reazione è stata lentamente riportata a temperatura ambiente e lasciata a questa temperatura per altre 2 ore. Dopo aver filtrato via le impurezze, alla soluzione limpida è stata aggiunta H_2O (50 ml) per precipitare un solido che è stato seccato e cristallizzato da etile acetato (6,5 ml). Resa 0,9 g (p.f. 137 - 139°C).

Analisi elementare	C	H
trov%:	70,76	5,83
calc%: per $C_{13}H_{13}FO_2$	70,89	5,95

1H -NMR (δ , $CDCl_3$): 1,2-2,9 (m, 8H); 4,0 (s, 1H); 6,9-7,4 (m, 4H)

ESEMPIO 6

Preparazione dell' 2-(4-metilsolfonil)fenil-3-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetraidroindazolo (AFR 108)

(I: $n = 1$, $R = SO_2CH_3$, $R' = H$, $R'' = F$)

Operando in modo analogo a quanto descritto nel paragrafo a) del precedente esempio 4 ma partendo da 2-(4-fluorofenil)spiro[cicloesano-2'-ossiran]-2-one (8,6 g), preparato secondo il precedente esempio 6, sono stati ottenuti 12,7 g del prodotto desiderato. p.f. 183 - 185°C (etanolo).

Analisi elementare	C	H	N
trov%:	64,67	5,14	7,54
calc%: per $C_{20}H_{19}FN_2O_2S$	64,85	5,17	7,50

1H -NMR (δ , DMSO): 1,6-1,9 (m, 4H); 2,4-2,6 (m, 4H); 3,2 (s, 3H); 7,1-7,6 (m, 6H); 7,8 (d, 2H).

ESEMPIO 7

Preparazione del 2-(4-metilsolfonil)fenil-3-(4-clorofenil)-3,3a,4,5,6,7-esaidroindazolo (AFR 109)

(IV; $n = 1$, $R = SO_2CH_3$, $R' = H$, $R'' = Cl$)

Ad una soluzione di cloridrato della (4-metilsolfonil)fenilidrazina (6,13 g, 0,024 moli) in etanolo assoluto (200 ml) è stato aggiunto 2-(4-clorobenziliden)cicloesanone (6,2 g, 0,028 moli) e la soluzione, dopo 1 ora a temperatura ambiente, è stata riscaldata alla temperatura di riflusso. Al termine di

un'ora di riscaldamento, la soluzione è stata evaporata a pressione ridotta e il residuo ripreso con etere etilico. Il solido precipitato, dopo filtrazione, è stato cristallizzato a dare 3,3 g di prodotto a p.f. 168 -170 °C.

Analisi elementare	C	H	N
trov%:	61,94	5,49	7,14
calc%: per $C_{20}H_{21}ClN_2O_2S$	61,77	5,44	7,20

1H -NMR (δ , $CDCl_3$): 0,6-2,5 (m, 7H); 2,7-3,0 (m, 1H); 3,0 (s, 3H); 3,2-3,6 (td, 1H); 5,2 (d, $J=12Hz$, 1H), 6,8-7,7 (m, 8H).

SAGGIO 1

Attività su Ciclossigenasi 1 e 2 *in vitro*

L'attività dell'AFR 906 su ciclooossigenasi 1 e 2 è stata studiata *in vitro* utilizzando linee cellulari che esprimono selettivamente l'uno o l'altro degli enzimi.

La linea cellulare umana U 937 è stata utilizzata come fonte di ciclossigenasi 1 (COX1), mentre la linea murina J 774.2 è stata impiegata, dopo stimolazione con LPS, per lo studio di ciclooossigenasi 2 (COX2). L'attività del composto in esame è stata misurata come capacità di inibire la trasformazione dell'acido arachidonico in prostaglandine (prostaglandina E2 in particolare).

Per analizzare l'attività su COX1, le cellule U 937 sono state piastrate alla concentrazione di $1 \times 10^6/ml$ in terreno DMEM privo di siero; ad esse è stato aggiunto il prodotto in esame alla concentrazione desiderata (10-0,001 μM). Dopo 5 minuti di incubazione, è stato aggiunto acido arachidonico alla concentrazione di 10 μM . La reazione è stata lasciata proseguire per 15 minuti, al termine dei quali è stata fermata acidificando il terreno.

Le prostaglandine E2 prodotte e liberate nel surnatante sono poi quantificate mediante un saggio immunoenzimatico specifico disponibile commercialmente (AMERSHAM).

Per l'analisi dell'azione su COX2, le cellule J 774.2, dopo essere state trattate con aspirina (300 μ M) per 1 ora, sono state incubate per 12 ore con LPS (1 μ M). Poi è stata seguita la procedura descritta per U 937 salvo che non è stato aggiunto acido arachidonico.

I risultati degli esperimenti sono riportati in Tabella 1.

TABELLA 1

Prodotto	IC ₅₀ (μ M)	
	COX1	COX2
AFR 906	> 100	0,6
indometacina	0,3	0,08

SAGGIO 2

Attività Antinfiammatoria

L'attività antinfiammatoria dell'AFR 906 è stata studiata con il saggio di inibizione dell'edema indotto da inoculo di carragenina (50 μ l di una sospensione all'1% in fisiologica) nella zampa di ratto. Il composto in esame è stato somministrato oralmente alla concentrazione di 6,25 mg/Kg a 30 min. dall'inoculo dell'irritante.

Come prodotto di confronto è stata utilizzata Indometacina (2 mg/kg p.o.).

L'esperimento è stato condotto utilizzando 12 animali per gruppo di trattamento. L'attività è stata valutata misurando l'aumento del volume della zampa iniettando mediante un pletismometro. I risultati del saggio sono riportati in Tabella 2.

TABELLA 2

	basale	30'	1h	2h	4h	6h
controlli	0,82	0,96	1,04	1,31	1,46	1,35
AFR 906 (6,25)	0,82	0,94	0,98	** 1,16	** 1,24	** 1,21
indometacina (2)	0,82	0,91	* 0,92	** 1,09	** 1,19	1,25

SAGGIO 3Attività Analgesica

L'attività antidolorifica dell'AFR 906 è stata studiata con il test del dolore causato dalla pressione sulla zampa di ratto infiammata secondo il metodo di Randall & Selitto. Il dolore è stato misurato con un analgesimetro come la pressione in grammi che, applicata alla zampa infiammata, induceva l'animale a ribellarsi.

L'iperalgesia infiammatoria è stata indotta iniettando sotto cute lievito di birra al 5% nella zampa sinistra del ratto. Il composto in esame è stato somministrato per i.p. alla dose di 12,5 mg/kg 2 ore dopo la somministrazione di lievito.

L'esperimento è stato condotto utilizzando 6 animali per gruppo di trattamento. Come farmaco di confronto è stata utilizzata indometacina (2 mg/kg i.p.). L'attività del composto in esame è stata misurata come capacità di innalzare la soglia del dolore.

I risultati del saggio sono riportati in Tabella 3.

TABELLA 3

Prodotto	Dose (mg/Kg i.p.)	Rilievi (media $\pm$ D.S.)	
		basale	+ 3 h dal lievito
controllo	-	177 $\pm$ 19	159 $\pm$ 14

indometacina	2	177 ± 22	270 ± 51**
AFR 906	12,5	177 ± 21	216 ± 36*

** p < 0,01, * p < 0,05 rispetto al controllo

SAGGIO 4

Attività sulla Mucosa Gastrica

L'attività ulcerogena dell'AFR 906 è stata valutata sulla mucosa gastrica di ratti trattati per os con una singola somministrazione (6,25, 12,5, 100 e 200 mg/kg) del composto in esame.

Come farmaco di confronto è stato utilizzato indometacina (5 e 10 mg/kg).

Dopo il trattamento gli animali (7-9 per gruppo) sono stati tenuti a digiuno per 17 ore (con libero accesso all'acqua) e quindi sacrificati. La mucosa gastrica è stata esaminata per valutare la presenza di lesioni che sono state classificate con un punteggio da 0 a 4 in base alla gravità.

I risultati del saggio sono riportati in Tabella 4.

TABELLA 4

Prodotto	Dose (mg/Kg p.o.)	% ratti con ulcere	Gravità lesioni (media del punteggio in animali con ulcere)
AFR 906	6,25	0	0
	12,50	0	0
	100,00	0	0
	200,00	0	0
indometacina	5,00	14	3
	10,00	86	3,5

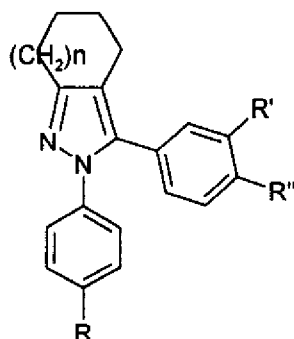
SAGGIO 5

Effetti Tossici Generali

La tossicità generale dell'AFR 906 è stata valutata nel topo secondo una versione modificata del test di Irwin. Il composto è privo di effetti comportamentali e tossici fino alle concentrazioni di 800 mg/Kg dopo somministrazione i.p. ed orale.

RIVENDICAZIONI

1. Un composto di formula



(I)

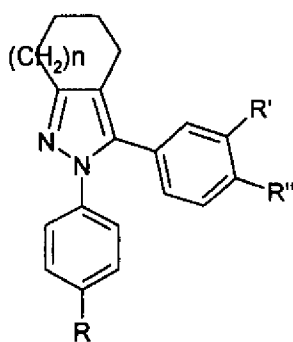
dove

n è 0, 1, 2 e 3;

R, R' ed R'' , uguali o diversi fra di loro, sono H, alogeno, alchilsolfonile, amminosolfonile ed alchilamminosolfonile,

ed i suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili.

2. Un composto secondo la rivendicazione 1 in cui n è uguale a 0, 1 o 2.
3. Un composto secondo la rivendicazione 1 o 2 in cui l'alogeno è fluoro o cloro.
4. Un composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3 in cui la catena alchilica dell'alchilsolfonile e dell'alchilamminosolfonile ha da 1 a 6 atomi di carbonio.
5. Un composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3 in cui la catena alchilica dell'alchilsolfonile e dell'alchilamminosolfonile ha da 1 a 3 atomi di carbonio.
6. Un composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5 in cui la catena alchilica è metile o ciclopropile.
7. Un procedimento per preparare un composto di formula (I)



(I)

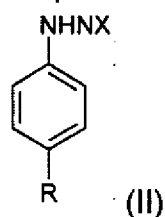
dove

n è 0, 1, 2 e 3;

R, R' ed R'', uguali o diversi fra di loro, sono H, alogeno, alchilsolfonile, amminosolfonile ed alchilamminosonile,

ed i suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili,

caratterizzato dal fatto che un composto di formula

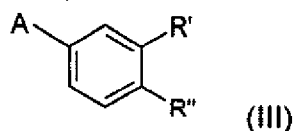


(II)

dove X è H o cicloesilidene, ed

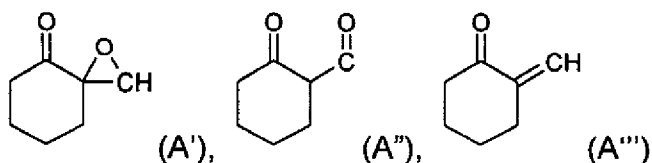
R ha i significati indicati più sopra,

viene fatto reagire con un composto di formula



(III)

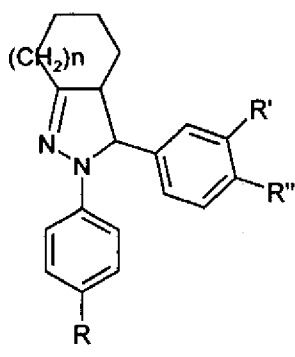
dove R' e R'' hanno i significati menzionati più sopra ed A è scelto dal gruppo comprendente COHal, A', A'' e A'''



dove Hal è alogeno,

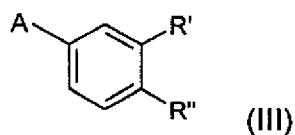
e, quando lo si desidera, si trasforma il composto di formula (I) così ottenuto in un suo sale di addizione acida con un acido farmaceuticamente accettabile.

8. Un procedimento secondo la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che, quando $X = H$, la reazione viene condotta in soluzione di un diluente polare ed in presenza di un acido organico o minerale ad una temperatura compresa fra 0°C e 120°C .
9. Un procedimento secondo la rivendicazione 8, caratterizzato dal fatto che la reazione viene condotta ad una temperatura compresa fra 60 ed 80°C .
10. Un procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 8 e 9, caratterizzato dal fatto che il diluente è un alcole alifatico a basso peso molecolare.
11. Un procedimento secondo la rivendicazione 10, caratterizzato dal fatto che quando $A = A'$ ed X è idrogeno la reazione viene condotta in presenza di acido acetico glaciale.
12. Un procedimento secondo la rivendicazione 10, caratterizzato dal fatto che quando $A = A''$ ed X è idrogeno la reazione viene condotta in presenza di acido solforico.
13. Un procedimento secondo la rivendicazione 10, caratterizzato dal fatto che quando $A = A'''$ ed X è idrogeno la reazione viene condotta in presenza di acido cloridrico, a dare il composto di formula (IV)



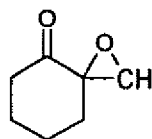
da cui si prepara il corrispondente composto di formula (I) per trattamento con un blando ossidante.

14. Un procedimento secondo la rivendicazione 13, caratterizzato dal fatto che il blando ossidante è bromo in acqua.
15. Un procedimento secondo la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che quando A è COHal ed X è cicloesilidene, la reazione viene condotta in presenza di tetraidrofurano anidro ad una temperatura compresa tra -70°C e 20°C .
16. Un composto intermedio di formula



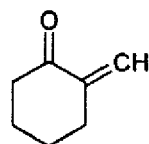
in cui

A è



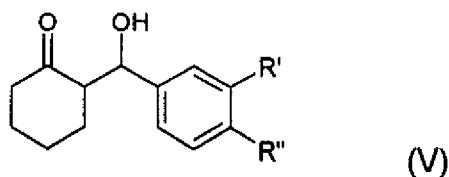
R' è H ed R'' è alchilsolfonile o alogeno o

A è



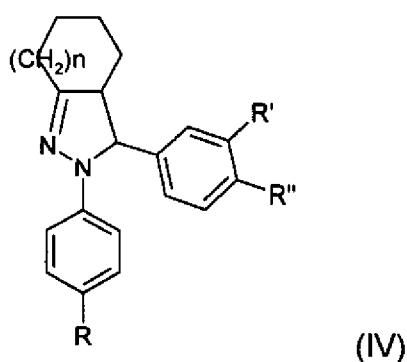
R' è H ed R'' è alchilsolfonile.

17. Un composto secondo la rivendicazione 16 in cui l'alchilsolfonile è uguale a metilsolfonile.
18. Un composto secondo la rivendicazione 16 o 17 in cui l'alogeno è fluoro.
19. Un composto intermedio di formula



in cui R' è H ed R'' è alchilsolfonile.

20. Un composto secondo la rivendicazione 19, in cui l'alchilsolfonile è uguale a metilsolfonile.
21. Un composto intermedio di formula



in cui $n = 1$, R è metilsolfonile, R' è idrogeno ed R'' è cloro.

22. Una composizione farmaceutica caratterizzata dal fatto di contenere un composto di formula (I), in cui n, R, R' ed R'' hanno i significati indicati in una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6 o un suo sale di addizione acida farmaceuticamente accettabile unitamente ad un veicolo farmaceutico.

Marchi

Dr. Massimo MARCHI

