



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101980900000145
Data Deposito	04/07/1980
Data Pubblicazione	04/01/1982

Priorità	79/17610
Nazione Priorità	FR
Data Deposito Priorità	06-JUL-79
Priorità	80/07352
Nazione Priorità	FR
Data Deposito Priorità	01-APR-80

Titolo

FENOSSIAMMINE ETEROCICLICHE SOSTITUITE, PROCEDIMENTO PER PREPARARLE E
COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE CHE LE CONTENGONO.

DOCUMENTAZIONE RILEGATA

STAMP

SIB 81877

136

49163A/80

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:
"FENOSSIAMMINE ETEROCCICLICHE SOSTITUITE, PROCEDIMEN
TO PER PREPARARLE E COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE CHE
LE CONTENGONO"

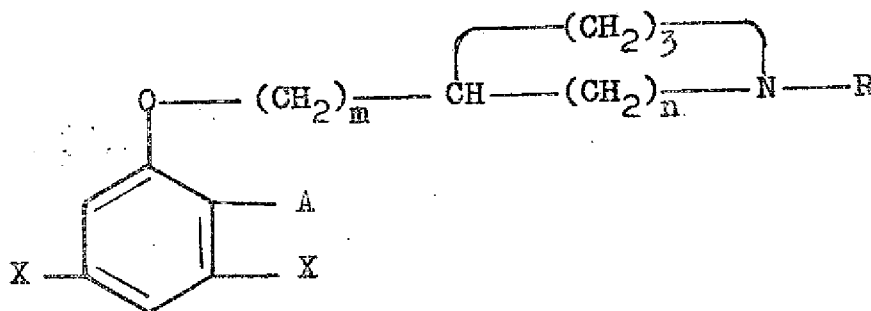
della ditta francese SOCIETE D'ETUDES SCIENTIFIQUES
ET INDUSTRIELLES DE L'ILE-DE-FRANCE

con sede in - PARIS CEDEX - (Francia)

+++++

RIASSUNTO

La presente invenzione riguarda nuove fenossi-
ammine eterocicliche sostituite, della formula:



loro sali di acidi farmacologicamente accettabili,
loro sali di ammonio quaternario, loro N-ossidi, loro
isomeri levogiri e destrogiri nonché il loro procedi
mento di preparazione.

Nella detta formula sono $m = 0$ oppure 2

$n = 0$ oppure 2

con la condizione $m + n = 2$,

A rappresenta idrogeno, un gruppo inf.alcossi ed inf.-
alchenilossi,

Descrizione modificata
(art. 49 D.P.R. n. 338/1979)
istanza dep. il 11/9/80

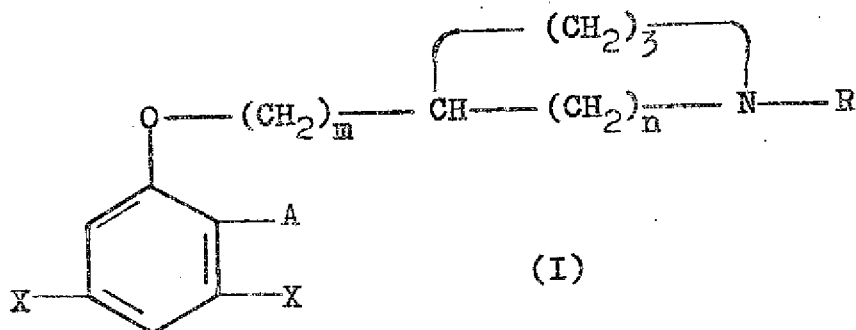
X rappresenta un alogeno.

R rappresenta idrogeno od un radicale idrocarburico alifatico e, oppure ciclico, saturo o no, come in particolare inf.alchile, inf.alchenile, cicloalchile, cicloalchil-alchile, cicloalchenile, cicloalchenil-alchile.

I composti dell'invenzione sono utili come anestetici locali.

DESCRIZIONE

La presente invenzione ha per oggetto nuove fenossiammine eterocicliche sostituite, della formula generale (I), loro sali di addizione con acidi farmaceuticamente accettabili, loro sali di ammonio quaternario, loro N-ossidi nonchè procedimenti di preparazione di tali composti ed i medicinali che li contengono a guisa di sostanze attive.



In questa formula sono $m = 0$ oppure 2 ,

$n = 0$ oppure 2 ,

con la condizione $m + n = 2$,

A = idrogeno,

alcossi avente 1 fino a 4 atomi di carbonio, come metossi od etossi, propossi oppure butossi, lineare o ramificato,

alchenilossi avente 2 fino a 6 atomi di carbonio, come vinilossi, propenilossi (allilossi), butenilossi, pentenilossi, esenilossi,

X = alogeno come F, Cl, Br,

R = idrogeno,

inf.alchile avente 1-6 atomi di carbonio come metile od etile, propile, butile, pentile od esile, lineare o ramificato,

cicloalchile avente almeno 3 atomi di carbonio e che può essere sostituito con un gruppo inf.alchilico, come ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, metilciclobutile, metilciclopentile, metilcicloesile, etilcicloesile,

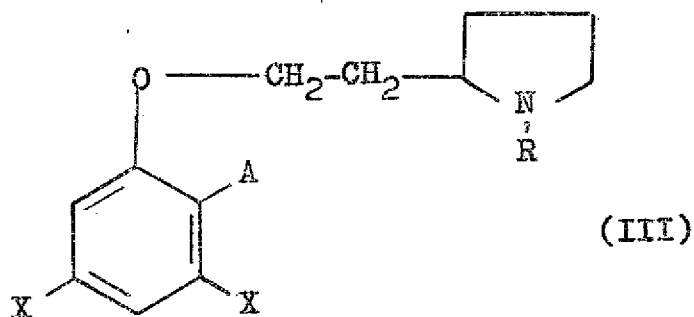
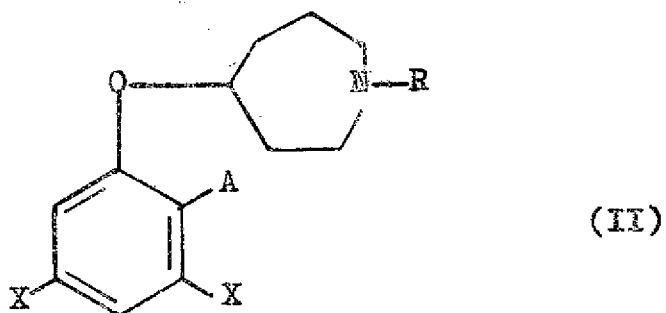
alchenile avente 2-6 atomi di carbonio come vinile, propen-2-ile (allile), butenile, pentenile, esenile,

cicloalchenile avente in particolare più di 3 atomi di carbonio e che può essere sostituito con un gruppo inf.alchilico, come ciclobutenile, ciclopentenile, cicloesenile, metilciclobutenile, metilciclopentenile, metilcicloesenile, etilcicloesenile,

cicloalchil- oppure cicloalchenil-alchile, dove i gruppi cicloalchile, cicloalchenile ed alchile sono

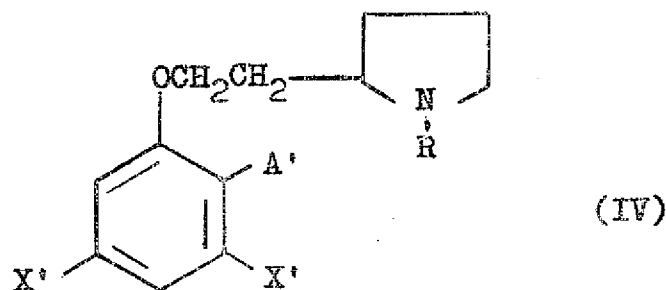
definiti come sopra, come ciclopropilmetile, ciclopropiletile, ciclobutilmetile, ciclobutil-etile, ciclopentil-metile, ciclopentil-etile, ciclopentenil-metile, ciclopenteniletilen cicloesilmetile, cicloesiletile, cicloesenilmetile, cicloeseniletile.

I composti dell'invenzione possono venire rappresentati dalle seguenti formule generali (II) e (III), i composti della formula (III) essendo i composti preferiti:



nelle quali R, A ed X sono definiti come sopra.

I composti particolarmente interessanti sono i composti della formula (IV):



nella quale:

A' rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo metossio od etossio,

X' rappresenta un atomo di cloro o di bromo,

R è come sopra definito.

L'invenzione si estende anche alle forme otticamente attive dei composti della formula generale (I) nonché ai loro sali di addizione con gli acidi farmaceuticamente accettabili, loro sali di ammonio quaternario, loro N-ossidi.

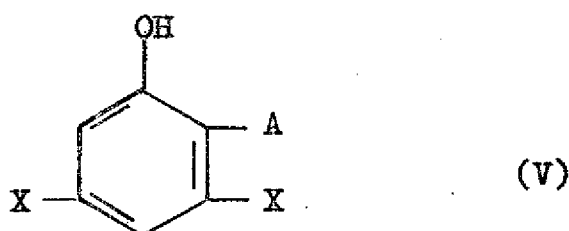
In ragione dell'esistenza in tali composti di un carbonio asimmetrico, essi possono presentarsi sotto forma racemica o sotto forma otticamente attiva, dopo sdoppiamento.

I prodotti dell'invenzione manifestano proprietà farmacologiche interessanti sul sistema nervoso centrale, in particolare come anestetici locali.

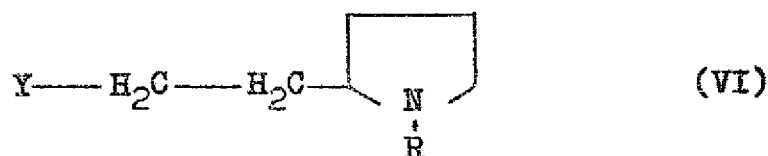
L'invenzione si estende quindi all'applicazione come medicamento, dei composti della formula generale (I).

L'invenzione comprende anche le composizioni farmaceutiche che contengono come sostanza attiva almeno uno dei composti della formula generale (I), associato ad un eccipiente farmaceutico inerte.

L'invenzione riguarda anche un procedimento per ottenere i composti della formula generale (I), caratterizzato da ciò che un fenolo corrispondente alla formula generale (V):

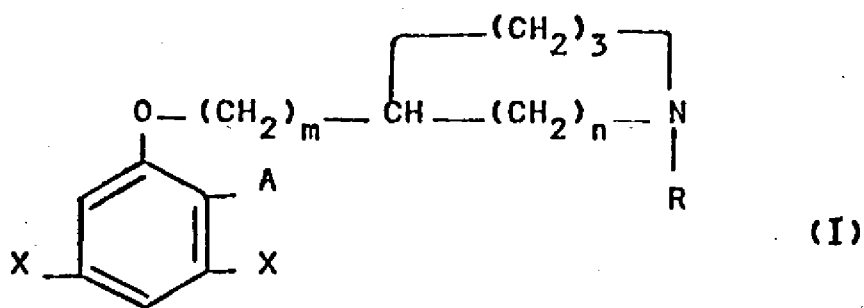


in cui A ed X sono definiti come sopra, viene condensato con un composto della formula generale (VI)



in cui R ha i significati già indicati, ed Y è un resto anionico, atto a venire eliminato, il

resto Y essendo per esempio un atomo di alogeno, in particolare cloro, bromo oppure iodio, per ottenere un composto della formula generale (I)



in cui la definizione di m, n, A, X ed R rimane invariata.

I detti composti possono venire salificati. Essi possono venire sdoppiati mediante reazione con un acido otticamente attivo, fino ai loro isomeri ottici farmacologicamente attivi.

I fenoli della formula (V) vengono adoperati sotto forma di fenolati di metalli alcalini, in particolare fenolato di sodio, che si ottengono ad esempio mediante reazione dei fenoli con gli alcolati di metalli alcalini.

La reazione dei composti della formula (V) con i composti della formula (VI) viene effettuata in un solvente organico inerte, come ad esempio toluolo, xilolo, ecc. Si opera alla temperatura di riflusso della miscela di reazione.

Si ottengono composti che vengono poi separati,

isolati e depurati mediante metodi usuali, ad esempio estrazione, formazione di sali, ricristallizzazione, cromatografia ecc.

La salificazione dei composti della formula generale (I) viene effettuata di preferenza mediante addizione di un acido minerale, come ad esempio acido cloridrico, acido bromidrico, acido fosforico, oppure di un acido organico come ad esempio acido fumarico, acido citrico, acido ossalico.

I composti della formula generale (I) possono parimenti reagire ad esempio con alogenuri o solfati di alchile per fornire sali di ammonio quaternari.

I composti della formula (I) possono venire ossidati in maniera di per sè nota, ad esempio tramite acqua ossigenata oppure biossido di manganese, per dare i corrispondenti N-ossidi.

Lo sdoppiamento dei composti della formula generale (I) viene effettuato con un acido otticamente attivo.

I composti di partenza della formula (V), nella quale X rappresenta cloro, possono venire preparati a partire da fenoli tramite acetilazione, clorazione, deacetilazione, poi purificazione.

I composti di partenza della formula (V), nella quale X rappresenta bromo, possono venire preparati

a partire da o-nitrofenolo mediante bromurazione, alchilazione della funzione fenolica, riduzione del gruppo nitro, diazotazione e decomposizione.

I composti di partenza della formula (VI) possono venire preparati secondo il quarto metodo descritto da YAO-HUA-WU e J.R. CORRIGAN, J. ORG. CHEM. (1961), pag. 1531.

Per illustrare le proprietà tecniche della presente invenzione verranno descritti alcuni esempi di realizzazione, rimanendo inteso che questi non sono limitativi riguardo al loro modo di esecuzione ed alle applicazioni che ne possono derivare.

Esempio I: 1-metil-4-[2-metossi-3,5-diclorofenossi]-
esametilennimmina
1-metil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-
pirrolidina

In un pallone da 2 litri, munito di agitatore stagno, refrigeratore a riflusso e termometro, si sciolgono 13 g di sodio in 180 ml di etanolo ed alla soluzione ottenuta si aggiungono 108 g di 3,5-dicloroguaiacolo (0,56 moli) e 300 ml di toluolo secco.

Il refrigeratore viene allora sostituito da una colonna di Vigreux da 40 cm e la totalità dello alcool viene eliminata mediante distillazione azeotropica. Man mano che si elimina l'alcool, il sale di so

dio di 3,5-dicloro-guaiacolo cristallizza sotto forma di una massa densa.

Alla fine della distillazione si aggiunge un volume di toluolo eguale a quello che è stato asportato, poi si raffredda.

La colonna di Vigreux viene sostituita di nuovo dal refrigeratore a riflusso e si aggiungono 103 g di 1-metil-2-[2-cloroetil]-pirrolidina (0,56 moli + 25% di eccesso). La miscela ottenuta viene portata dolcemente a riflusso. La miscela si fluidifica rapidamente con netto sviluppo di calore.

Quando la reazione si è calmata, si riscalda di nuovo a riflusso e lo si mantiene per 8 ore.

La miscela di reazione viene allora raffreddata e ripresa in 400 ml di acqua ed 80 ml di acido cloridrico concentrato. Il toluolo viene decantato e lavato due volte con acqua acida.

Le soluzioni acquose vengono riunite, filtrate con nero ed alcalinizzate mediante aggiunta di ammoniaca a 20% fino a viraggio della fenol-ftaleina. L'olio che si separa viene decantato ed estratto con etere. La soluzione eterica viene essiccata su carbonato di potassio.

Poi l'etere viene distillato, terminando sotto vuoto fino a peso costante.

Si ottengono 182 g di prodotto (teorico: 170 g).

Secondo l'analisi cromatografica su strato sottile (silice MERCK 5554; eluente: benzolo/etanolo/ammoniaca (84:15:1)), il prodotto ottenuto è una miscela in parti sensibilmente eguali di due isomeri: 1-metil-4-[2-metossi-3,5-diclorofenossi]-esametilennimmina ed 1-metil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossi-etil]-pirrolidina.

La miscela di basi viene sciolta in 400 ml di metiletilchetone e si aggiungono 20,5 g di acido cloridrico secco (0,56 moli) in soluzione in 40 ml di metiletilchetone.

La cristallizzazione viene avviata e si lascia in riposo per una notte. Il cloridrato viene allora separato per centrifugazione, lavato con metiletilchetone ed essiccato a 40°C.

Si ottengono 97 g di prodotto; p.f. = 155-157°C.

Questo cloridrato è costituito in maggioranza, secondo l'analisi cromatografica su strato sottile, da derivato esametilenniminico.

Le acque madri vengono trattate ulteriormente per ottenere il derivato pirrolidinico.

Il cloridrato viene ricristallizzato due volte rispettivamente in 185 e 150 ml di acetonitrile. Si raccolgono 69,5 g di cloridrato di 1-metil-4-[2-metossi-3,5-diclorofenossi]-esametilennimmina che fon

de a 161-162,5°C.

Le acque madri del cloridrato vengono riprese in un po' d'acqua ed il metilettilchetone viene distillato. La soluzione rimanente viene diluita con 325 ml di acqua, viene filtrata con nero ed alcalinizzata mediante aggiunta di ammoniaca a 20% fino a viraggio della fenoltaleina. L'olio che si separa viene decantato ed estratto con etere. La soluzione eterica viene essiccata su carbonato di potassio, poi l'etere viene distillato, terminando sotto vuoto fino a peso costante. Peso ottenuto = 82 g.

Mediante scioglimento a caldo in 230 ml di isopropanolo degli 82 g di base (0,27 moli) e di 31,5 g di acido fumarico (0,27 moli) poi raffreddamento e filtrazione del precipitato formato, si ottengono 109,5 g di fumarato.

Questo viene ricristallizzato in 275 ml di metanolo. Si ottengono 78 g di fumarato di 1-metil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina che fonde a 179-180°C.

L'analisi cromatografica su strato sottile rivela la presenza di una piccola quantità di derivato esameteniminico non rivelato dallo spettro RMN.

Esempio II: 1-metil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossi-
etil]-pirrolidina destrogira

Il fumarato del prodotto racemico viene trasformato in base mediante alcalinizzazione con ammoniaca acquosa ed estrazione con etere. 161 g di questa base (0,53 moli) vengono sciolti in 320 ml di metanolo e si aggiunge una soluzione di 199 g di acido dibenzoil-tartarico L(+) (0,53 moli) in 400 ml di metanolo. Il dibenzoil-tartrato cristallizza immediatamente. Dopo una notte di riposo esso viene separato per centrifugazione, lavato con 300 ml di metanolo ed essiccato a 40°C. Si ottengono 161 g di prodotto che fonde a 160°C; $[\alpha]_D^{20} = -37^\circ$ (soluzione al 5% in dimetilformammide).

157 g di dibenzoiltartrato vengono sciolti in 200 ml di dimetilformammide, poi si aggiungono 65 ml di acqua (il che fornisce dimetilformammide ad 80%).

Dopo raffreddamento, il sale che cristallizza viene separato per centrifugazione, lavato con 200 ml di dimetilformammide ad 80%, poi con acqua, ed essiccato a 40°C. Si raccolgono 136 g di prodotto; p.f. = 140-141°C; $[\alpha]_D^{20} = -36,5^\circ$ (soluzione al 5% in dimetilformammide).

In un pallone da 3 litri, munito di agitatore, si introducono 136 g di dibenzoil-tartrato, 600 ml

di acqua, 45 ml di ammoniaca a 20% e 300 ml di etere.

La base che precipita si scioglie subito nello etere. Essa viene decantata. La soluzione acquosa viene estratta con etere. La soluzione eterica così ottenuta viene essiccata su carbonato di potassio, poi l'etere viene distillato, terminando sotto vuoto fino a peso costante = 61,5 g.

$[\alpha]_D^{20} = + 47,5^\circ$ (soluzione a 5% in dimetilformammide).

I detti 61,5 g di base (0,202 moli) vengono ri scaldati in presenza di 170 ml di acqua e 23,5 g di acido fumarico (0,202 moli) fino a scioglimento. La soluzione bollente ottenuta viene filtrata con nero. Nel raffreddamento, il fumarato cristallizza lentamente. Esso viene separato per centrifugazione, lavato con acqua ed essiccato a 40°C.

Si ottengono 74 g di fumarato che fonde a 157-157,5°C.

$[\alpha]_D^{20} = + 19,5^\circ$ (soluzione a 5% in dimetilformammide).

Esempio III: 1-metil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina levogira

I succhi alcolici provenienti dalla preparazione del dibenzoil-tartrato di 1-metil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina destrogira e contenenti circa 88 g di base vengono concentrati. Il residuo viene ripreso in 400 ml di acqua, 60 ml di am

moniacca a 20% ed etere, agitando vigorosamente.

La base che precipita viene sciolta in etere. La soluzione eterica viene decantata. La fase acquosa viene estratta per 3 volte con etere.

Le fasi eteriche vengono riunite ed essiccate su K_2CO_3 . L'etere viene distillato, terminando sotto vuoto fino a peso costante. Si ottengono 69,5 g di base.

67 g di questa base (0,22 moli) vengono sciolti in 140 ml di metanolo, poi si aggiunge una soluzione di 83 g di acido dibenzoil-tartarico D (-) (0,22 moli) in 165 ml di metanolo. Il dibenzoil-tartrato cristallizza immediatamente. Esso viene separato per centrifugazione, lavato con metanolo ed essiccato a 40°C. Peso ottenuto: 126 g; p.f. = 133 - 134°C.

$[\alpha]_D^{20} = + 37,2^\circ$ (soluzione a 5% in dimetilformammide).

124 g di dibenzoil-tartrato vengono ripresi in acqua ed in un eccesso di ammoniacca. La base che si separa viene poi estratta con etere.

La soluzione eterica viene decantata. La fase acquosa viene estratta con etere. Le fasi eteriche vengono riunite ed essiccate su carbonato di potassio.

L'etere viene poi distillato, terminando sotto vuoto fino a peso costante: 56 g.

$$[\alpha]_D^{20} = -44,8^\circ$$

In un pallone da 500 ml, munito di refrigeratore a riflusso, si introducono 54 g di base (0,178 moli), 145 ml di acqua e 21 g di acido fumarico (0,178 moli) e si riscalda fino a scioglimento. La soluzione bollente ottenuta viene filtrata con nero. Nel raffreddamento, il fumarato cristallizza. Esso viene separato per centrifugazione, lavato con acqua ed essiccato a 40°C.

Si ottengono 68 g di prodotto che fonde a 157-158°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -17,8^\circ \text{ (soluzione a 5\% in dimetilformammide).}$$

Esempio IV: 1-allil-4-[2-metossi-3,5-diclorofenossi]-esameteniminina,
1-allil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossi-etil]-pirrolidina

Seguendo il modo di procedere della reazione di 3,5-dicloro-guaiacolo con 1-metil-2-[2-cloro-etil]-pirrolidina, a partire da 246 g di 3,5-dicloro-guaiacolo (1,275 moli) e 221 g di 1-allil-2-[2-cloro-etil]-pirrolidina (1,275 moli), si ottengono 411 g di una miscela in parti sensibilmente eguali dei due isomeri: 1-allil-4-[2-metossi-3,5-diclorofenossi]-esameteniminina e 1-allil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina.

397 g della miscela di basi (1,20 moli) vengono sciolti in 1250 ml di acetonitrile, poi si aggiungono 230 g di acido citrico secco (1,20 moli). Si riscalda la sospensione fino a scioglimento totale, poi si ghiaccia la soluzione per una notte. Si separa per centrifugazione il precipitato, lo si lava con 1200 ml di acetonitrile, lo si essicca all'aria e poi in stufa a 40°C. Si ottengono 538 g di una miscela di citrati dei due prodotti. Questa miscela viene ricristallizzata tre volte con passaggio attraverso nero in alcool a 95°. Si ottengono 227 g di prodotto il cui spettro RMN è compatibile con la struttura di esametenilammina; p.f. = 90-95°C.

L'acetonitrile ed i succhi alcolici di ricristallizzazione vengono distillati terminando sotto vuoto. Il residuo viene ripreso in acqua e filtrato con nero. La base viene poi precipitata mediante aggiunta di ammoniaca a 20% fino a viraggio della fenol-ftaleina. L'olio che si separa viene decantato ed estratto con etere. La soluzione eterea viene essiccata su carbonato di potassio e l'etere viene distillato, terminando sotto vuoto fino a peso costante. Si ottengono 184 g di base (0,56 moli) che vengono sciolti a caldo in 550 ml di isopropanolo e 65 g di acido fumarico (0,56 moli). Nel raffredda-

mento il fumarato cristallizza, esso viene separato per centrifugazione, lavato con isopropanolo, essiccato all'aria, poi a 40°C. Si ottengono 141 g di prodotto che fonde a 135-136°C.

140 g di fumarato vengono ricristallizzati in 275 ml poi 145 ml di propanolo ed infine in 190 ml di acqua. Si ottengono 90 g di fumarato di 1-allil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina; p.f. 137-138°C.

Esempio V: 1-etil-2-[3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina

In un pallone da 2 litri, munito di agitatore stagno, refrigeratore a riflusso e termometro, si sciolgono 19 g di sodio in 245 ml di alcool assoluto. Si raffredda la soluzione di etilato e vi si aggiungono 133 g di diclorofenolo (0,815 moli) e 430 ml di toluolo secco. Il refrigeratore a riflusso viene sostituito da una colonna di Vigreux e l'alcool viene eliminato mediante distillazione azeotropica. Il sale di sodio del diclorofenolo precipita e fa addensare l'ambiente che rimane tuttavia agitolabile. Dopo raffreddamento, si sostituisce la colonna di Vigreux con un refrigeratore a riflusso, si aggiungono 139 g di 1-etil-2-[3-cloroetil]-pirrolidina (0,815 moli + 5% di eccesso) e si riscalda a riflusso

per 8 ore. La 1-etil-2-[β -cloroetil]-pirrolidina è stata preparata a partire dal suo cloridrato immediatamente prima della sua utilizzazione.

Terminata la reazione, la miscela di reazione viene ripresa in 1,8 litri di acqua ed 85 ml di acido cloridrico concentrato. La fase toluolica viene decantata, poi lavata con 100 ml di acqua e 10 ml di acido cloridrico concentrato.

Le fasi acquose vengono riunite, filtrate con nero ed alcalinizzate mediante aggiunta di ammoniaca a 20% fino a viraggio della fenol-ftaleina. L'olio che si separa viene estratto con etere. La soluzione eterica viene essiccata su carbonato di potassio. Dopo eliminazione dell'etere, il prodotto viene distillato sotto vuoto. Cuore 180-182°C a 5 mm di Hg. Peso = 175 g.

Questi 175 g di base (0,61 moli) vengono sciolti in 335 ml di metiletilchetone, poi si aggiunge una soluzione di 22,5 g di acido cloridrico secco (0,61 moli) in 260 ml di metiletilchetone, fino a viraggio del rosso di metile. Il cloridrato cristallizza lentamente. Esso viene separato per centrifugazione, lavato con 130 ml di metiletilchetone ed essiccato nella stufa. Si ottengono 151,5 g di cloridrato.

L'analisi cromatografica di questo prodotto (silice MERCK 5554; eluente: benzolo/etanolo/ammoniaca 84:15:1) indica che trattasi di una miscela di cloridrati di 1-etil-2-[3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina e di 1-etil-4-[3,5-diclorofenossil]-esametilenimina. La miscela è più ricca in pirrolidina.

150 g della miscela dei cloridrati vengono ricristallizzati in 150 ml poi in 225 ml di acetonitrile. Si raccolgono 46 g di prodotto che fonde a 138-140°C. Essi vengono ricristallizzati in 95 ml poi 50 ml di isopropanolo. Si ottengono 27 g di prodotto che fonde a 152-153°C. L'analisi cromatografica presenta una sola macchia.

Esempio VI: 1-metil-2-[2-metossi-3,5-dibromofenossietil]-pirrolidina

- 3,5-dibromo-guaiacolo

a) Diazotazione:

In un pallone da 3 litri, munito di agitatore, termometro ed ampolla a bromo, si introducono 725 ml di acido solferico concentrato e si aggiungono poco alla volta 177 g di 3,5-dibromo-o.anisidina (0,63 moli). La temperatura sale fino a 40°C. Si raffredda la soluzione ottenuta poi vi si introduce a gocce fra 0 e + 5°C una soluzione di 52,5 g di nitrito di sodio

(0,63 moli + 20% di eccesso) in 80 ml di acqua.

Terminata la diazotazione si agita ancora per 2 ore fra 0 e +5°C e si versa la soluzione su 1200 g di ghiaccio: si ottiene una sospensione.

b) Decomposizione:

In un pallone di Vigreux da 2 litri, 120 g di solfato di rame vengono sciolti in 1400 ml di acqua, si porta ad ebollizione e si aggiunge a gocce il composto diazoico. Esso si decompone ed il fenolo formato viene distillato in corrente di vapore. Terminata l'introduzione si continua la distillazione. Vengono distillati 12 litri di acqua. Il fenolo viene decantato e la soluzione acquosa viene estratta con etere.

La fase organica viene ripresa con idrossido di sodio diluito.

Si decanta, poi si acidifica la fase acquosa mediante acido cloridrico. Il fenolo riprecipita. Esso viene estratto con etere, la soluzione eterica viene essiccata su Na_2SO_4 , poi l'etere viene distillato, terminando sotto vuoto fino a peso costante. Il residuo viene ripreso in 2 volumi di etere di petrolio. Il fenolo si scioglie poi cristallizza nel raffreddamento. Esso viene separato per centrifugazione, lavato con etere di petrolio ed essiccato all'aria.

Peso: 54 g; p.f. 59-60°C. Dopo ricristallizzazione in etere di petrolio si ottengono 43 g di 3,5-dibromo-guaiacolo che fonde a 63-64°C.

- 1-metil-2-[2-metossi-3,5-dibromofenossietil]-pirrolidina.

In un pallone da 2 litri, munito di agitatore, refrigeratore a riflusso e termometro, si sciolgono 15 g di sodio in 215 ml di etanolo assoluto. Si aggiungono 187 g di dibromoguaiacolo (0,66 moli) in 365 ml di toluolo secco. Si elimina la totalità dell'alcool mediante distillazione azeotropica. Si ottiene una sospensione molto densa alla quale si aggiungono di nuovo 190 ml di toluolo. Si raffredda, poi si aggiungono 102,5 g di 1-metil-2-[β -cloroetil]-pirrolidina (0,66 moli + 5% di eccesso). Si riscalda per 8 ore a riflusso. Poi si riprende la miscela di reazione in 500 ml di acqua e 66 ml di acido cloridrico ($d = 1,18$).

Si decanta lo strato toluolico e lo si lava con 200 ml di acido cloridrico diluito 1/20.

Si riuniscono le soluzioni acquose, si filtra no con nero poi si alcalinizzano con ammoniaca a 20%,

L'olio che decanta viene estratto con etere.

La soluzione eterica viene essiccata su K_2CO_3 , poi l'etere viene distillato fino a peso costante.

Si ottengono 165 g di base che, secondo l'analisi cromatografica su strato sottile, è una miscela di isomeri:

1-metil-4-[2-metossi-3,5-dibromofenossi]-esametilene-
immina e

1-metil-2-[2-metossi-3,5-dibromofenossietil]-
pirrolidina.

164 g di base (0,448 moli) vengono sciolti in etanolo e si aggiunge una soluzione di 52 g di acido fumarico (0,448 moli) in 685 ml di etanolo assoluto. Nel raffreddamento il fumarato cristallizza. Esso viene separato per centrifugazione, lavato con alcool ed essiccato. L'analisi di questo prodotto mediante cromatografia su strato sottile indica un arricchimento in derivato pirrolidinico. Il fumarato viene depurato mediante ricristallizzazione in 320 ml di metanolo, seguita da due ricristallizzazioni rispettivamente in 100 ml ed 80 ml di dimetil-formammide. Si ottengono 33 g di fumarato di 1-metil-2-[2-metossi-3,5-dibromofenossietil]-pirrolidina che fonde a 192°C.

Esempio VII: 1-etil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina

Seguendo il modo di lavorazione degli esempi precedenti e facendo reagire 333 g di guaiacolo

(1,72 moli) e 292 g di 1-etil-2-[β -cloroetil]-pirrolidina (1,72 moli + 5% di eccesso), preparata estemporaneamente a partire dal suo cloridrato, si ottengono dopo distillazione 414 g di prodotto che passano a 173-180°C ad 1 mm di Hg. Questo prodotto viene sciolto in 800 ml di metiletilchetone. Si aggiunge una soluzione di 47,5 g di acido cloridrico secco in 400 ml di metiletilchetone. Il cloridrato che cristallizza viene raffreddato, poi separato per centrifugazione, lavato con metiletilchetone ed essiccato in stufa a 40°C. Si ottengono 306,5 g di cloridrato che fonde a 126-128°C e che viene ricristallizzato in 613 ml di acetone.

Si raccolgono 252 g di cloridrato di 1-etil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina; p.f. = 129-130°C.

Esempio VIII: 1-etil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina destrogira

175 g di 1-etil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina (0,55 moli) vengono sciolti in 260 ml di etanolo a 95°. Si aggiunge una soluzione di 82,5 g di acido tartarico destrogiro (0,55 moli) in 260 ml di etanolo a 95°. Dopo raffreddamento ed innesco, il tartrato cristallizza. Esso viene se

parato per centrifugazione, lavato con 100 ml di etanolo a 95° ed essiccato a 40°C. Si ottengono 104 g di tartrato destrogiro.

$[\alpha]_D^{20} = + 21,5^\circ$ (soluzione acquosa a 5%).

103,5 g di tartrato vengono ricristallizzati in 207 ml di etanolo a 95°. Si ricavano 82 g di prodotto.

$[\alpha]_D^{20} = + 24,3^\circ$ (soluzione acquosa a 5%).

81 g di tartrato vengono sciolti in 425 ml di acqua tiepida, poi la base viene precipitata mediante aggiunta di ammoniaca a 20%. L'olio che decanta viene estratto con etere. Dopo essiccamento della fase eterica ed evaporazione si ottengono 47,5 g di base.

$[\alpha]_D^{20} = + 55,8^\circ$ (soluzione a 5% in dimetilformammide).

46 g di base (0,145 moli) vengono sciolti in 140 ml di acetato di etile e si aggiunge una soluzione di 5,5 g di acido cloridrico secco (0,145 moli) in 55 ml di acetato di etile.

Il cloridrato che cristallizza viene separato per centrifugazione, lavato con acetato di etile ed essiccato in stufa a 40°C.

Si ottengono 47,5 g di prodotto che fonde a 121-122°C.

$[\alpha]_D^{20} = +18,9^\circ$ (soluzione acquosa al 5%).

Esempio IX: 1-etil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossi-etil]-pirrolidina levogira

I succhi alcolici provenienti, da un canto, dalla precipitazione e, d'altro canto, dalla ricristallizzazione del tartrato destrogiro di 1-etil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina, vengono ripresi in 850 ml di acqua e concentrati fino ad un volume di 400 ml.

Si aggiunge una soluzione di 31 g di cloruro di potassio (0,375 moli + 10% di eccesso) in 140 ml di acqua. Il tartrato di potassio che precipita viene separato per centrifugazione e lavato con acqua.

I succhi vengono alcalinizzati con ammoniaca a 20%. L'olio che si separa viene estratto con etere. La soluzione eterica viene essiccata su carbonato di potassio. L'etere viene poi distillato terminando sotto vuoto fino a peso costante. Si ottengono 107 g di prodotto che è una miscela di circa 20% di base destrogira ed 80% di base levogira.

Si scioglie questo prodotto in 160 ml di etanolo assoluto, poi si aggiungo 53 g di acido tartarico levogiro. sciolti a caldo in 160 ml di etanolo. Si filtra la soluzione e poi la si raffredda. Il tartrato che cristallizza viene separato per

centrifugazione, lavato con etanolo a 95° ed essiccato in stufa a 40°C. Peso ottenuto: 107,5 g;

$[\alpha]_D^{20} = -21,6^\circ$ (soluzione acquosa a 5%).

Il tartrato viene ricristallizzato in 215 ml di etanolo a 95° . Si raccolgono 95 g di prodotto che fonde a circa 80-85°C, poi ricristallizza e fonde a 102-103°C. Esso contiene 1 mole d'acqua.

$[\alpha]_D^{20} = -24,7^\circ$ (soluzione acquosa a 5%).

94 g di tartrato vengono sciolti in acqua tiepida.

La base viene precipitata mediante aggiunta di ammoniaca a 20%, poi estratta con etere.

Si ottengono 52,5 g di base.

$[\alpha]_D^{20} = -57,5^\circ$ (soluzione a 5% in dimetilformammide).

51 g di base (0,16 moli) vengono sciolti in 150 ml di acetato di etile. Si aggiunge una soluzione di 5,9 g di acido cloridrico secco in 65 ml di acetato di etile. Il cloridrato cristallizza.

Esso viene separato per centrifugazione, lavato con acetato di etile ed essiccato in stufa a 40°C. Si ottengono 41,5 g di prodotto che fonde a 117-119°C.

$[\alpha]_D^{20} = -20,4^\circ$ (soluzione acquosa a 5%).

Esempio X: 1-etil-2-[2-etossi-3,5-diclorofenossietil]-
pirrolidina

- 2-etossi-3,5-diclorofenolo

In un pallone, munito di refrigeratore a riflusso, si introducono 152 g di 2-etossifenolo (1,15 moli), 136 g di anidride acetica e 10 gocce di acido solforico concentrato. La reazione è molto esotermica e la temperatura sale a circa 80°C. Calmata la reazione, si riscalda a bagno maria per 15 minuti. Si neutralizza l'acido solforico mediante aggiunta di acetato di sodio.

Si aggiungono 345 ml di acido acetico e, a porzioni, mantenendo la temperatura fra 20 e 25°C, 271 g di 1,3-dicloro-5,5-dimetilidantoina (1,15 moli + 20% di eccesso). Si riscalda la sospensione a 50-55°C per 97 ore. Tutta l'idantoina viene disciolta molto rapidamente.

Si versa la soluzione in 4 litri di acqua. Il derivato clorurato, liquido, viene decantato poi deacetilato immediatamente mediante riscaldamento a riflusso, in presenza di soluzione diluita di idrossido di sodio, fino a scioglimento totale. La soluzione viene diluita con acqua ed il fenolo viene precipitato mediante aggiunta di acido cloridrico concentrato. Esso viene decantato. La fase acquosa viene estratta con etere. La fase eterica viene essiccata su solfato di sodio. Dopo eliminazione dell'etere, il 2-etossi-3,5-dicloro-fenolo viene distillato sotto vuoto. Si raccolgo-

no 166 g di prodotto che distilla a 130-134°C a 15 mm di Hg. Il prodotto cristallizza; p.f. = 45°C.

- 1-etil-2-[2-etossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina.

Si prepara una soluzione di etilato di sodio a partire da 9,2 g di sodio e 120 ml di etanolo assoluto, poi si aggiungono 83 g di 2-etossi-3,5-diclorofenolo (0,4 moli). Si distilla l'alcool poi si aggiungono 240 ml di xilolo secco. Si eliminano le ultime tracce di alcool mediante distillazione azeotropica. Dopo raffreddamento si aggiungono 71 g di 1-etil-2-[β-cloroetil]-pirrolidina (0,4 moli + 10% di eccesso) e si lascia in riposo per una notte la miscela di reazione.

Si riscalda a riflusso per 4 ore poi si raffredda e si riprende la miscela in 600 ml di acqua e 30 ml di acido cloridrico concentrato. Si decanta la fase acquosa, la si filtra con nero poi si precipita la base mediante aggiunta di 60 ml di ammoniacca concentrata. Essa viene decantata. La soluzione acquosa viene estratta con cloruro di metilene. La fase organica viene essiccata su carbonato di potassio. Dopo eliminazione del solvente, il prodotto residuo viene distillato sotto vuoto.

Si ottengono 101 g di base.

P.E. = 198-200°C ad 8 mm di Hg.

La base viene sciolta in 300 ml di etanolo assoluto. Si aggiunge una soluzione di 58,5 g di acido citrico anidro in 200 ml di etanolo. Il citrato formato viene separato per centrifugazione, lavato con alcool ed essiccato all'aria; p.f. = 95-100°C.

Esso viene ricristallizzato con passaggio attraverso nero in 130 ml di etanolo. Si ottengono 124 g di citrato di 1-etil-2-[2-etossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina; p.f. = 95-100°C.

Esempio XI: 1-cicloesil-4-[2-metossi-3,5-dicloro-
fenossi]-esametilenimina
1-cicloesil-2-[2-metossi-3,5-dicloro-
fenossietil]-pirrolidina

Secondo la tecnica dell'esempio I, mediante reazione di 116 g di 3,5-dicloro-guaiacolo (0,6 moli) e 148 g di 1-cicloesil-2-[2-cloroetil]-pirrolidina (0,6 moli + 11% di eccesso), si ottengono 233 g di prodotto (teorico 222 g) che, secondo l'analisi cromatografica su strato sottile, è una miscela di due isomeri:

- 1-cicloesil-4-[2-metossi-3,5-diclorofenossi]-
esametilen-immina,

- 1-cicloesil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossi-etil]-pirrolidina.

233 g di base vengono sciolti in 450 cm³ di acqua e 53 cm³ di acido cloridrico concentrato. Si raffredda innescando la cristallizzazione e si lascia in riposo il tutto per una notte. Si ottengono 163 g di cloridrato. Questo cloridrato non contiene praticamente derivato esametilen-imminico.

Il detto cloridrato viene ricristallizzato con filtrazione su nero e si ottengono 150 g di cloridrato di 1-cicloesil-4-[2-metossi-3,5-diclorofenossi]-esametilenimmina che fonde a 174-176°C.

I succhi acquosi vengono poi filtrati con nero ed alcalinizzati mediante aggiunta di ammoniacca a 20%. L'olio che decanta viene estratto con etere. La soluzione eterica ottenuta viene essiccata su carbonato di potassio, poi l'etere viene distillato, terminando sotto vuoto fino a peso costante.

Peso ottenuto: 92 g.

86 g di base (0,23 moli) vengono sciolti in 260 ml di acetonitrile e 53 g di acido fosforico (2 x 0,23 moli). Il fosfato che si forma precipita sotto forma di un olio che sembra essere cristallizzato dopo una notte di riposo. Questo fosfato vie

ne separato per centrifugazione, lavato con acetoni-
trile, essiccato all'aria, poi sotto vuoto su acido
solforico, ma il prodotto ottenuto è per metà cri-
stallizzato. Esso viene ripreso in 150 ml di etano-
lo assoluto e lasciato in riposo per una notte. Es
so è allora ben cristallizzato. Esso viene separa-
to per centrifugazione, lavato con etanolo ed essic-
cato a 40°C. Si ottengono 55 g di bis-fosfato di
1-cicloesil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-
pirrolidina che fonde a 138-138,5°C.

Esempio XII

1-ciclopropilmetil-4-[2-metossi-3,5-diclorofenossi]-
esametilen-immina.

1-ciclopropilmetil-4-[2-metossi-3,5-diclorofenossi-
etil]-pirrolidina.

a) Cloridrato di 1-ciclopropilmetil-2-(2-cloroetil)-
pirrolidina.

1° - 1-ciclopropilmetil-2-carbetossimetil-5-pirrolidone.

In un'autoclave da 1 litro s'introducono 78 g di ciclo-
propilammina (1,1 moli) e 220 g di 3-esendioato di etile
(1,1 moli), si riscalda dolcemente a 165°C e si mantiene
questa temperatura per 8 ore. Dopo raffreddamento, il
prodotto viene distillato sotto vuoto. Si elimina dappri-
ma l'alcool formato poi si raccolgono 155 g di prodotto
che distillano a 157-160°C a 3 mm di Hg.

2° - 1-ciclopropilmetil-2-(2-idrossietil)-pirrolidina.

In un pallone a 3 colli da 3 litri, munito di

agitatore stagno, refrigeratore a riflusso ed ampolla a bromo, si introducono 52,5 g di idruro di litio e di alluminio ($2 \times 0,69$ moli) e 390 ml di tetra-idrofurano secco. Alla sospensione ottenuta si aggiunge a gocce ed in maniera da mantenere un leggero riflusso una soluzione di 155 g di 1-ciclopropilmetil-2-carbetossimetil-5-pirrolidone (0,69 moli). L'introduzione ha la durata di circa 2 ore. Si mantiene poi il riflusso per 3 ore e mezza.

Dopo raffreddamento, si distrugge l'eccesso di idruro di litio e di alluminio mediante aggiunta lenta (circa 1 ora) di 75 ml di acqua. La reazione molto esotermica necessita di un raffreddamento esterno. Alla sospensione si aggiungono 1050 ml di acido cloridrico 6-n, poi 580 g di sale di Seignette e 580 ml di acqua.

Si alcalinizza con 470 ml di soluzione a 30% di idrossido di sodio. La fase organica viene decantata ed essiccata su K_2CO_3 . Si evapora il tetra-idrofurano, poi si distilla sotto vuoto la 1-ciclopropilmetil-2-(2-idrossietil)-pirrolidina.

Si raccolgono 102 g (87,5%) di prodotto che passa a 125-127°C a 10 mm di Hg.

3° - Cloridrato di 1-ciclopropilmetil-2-(2-cloroetil)-pirrolidina.

In un pallone da 3 litri, munito di agitatore,

refrigeratore a riflusso, termometro ed ampolla a bromo, si introducono 172 g di 1-ciclopropilmetil-2-(2-idrossietil)-pirrolidina (1,02 moli) e 510 ml di cloroformio. Si raffredda la soluzione a 10°C, poi si aggiungono a gocce, mantenendo la temperatura fra 10 e 15°C, 151,5 g di cloruro di tionile (1,02 moli + 25% di eccesso). Si riscalda poi a riflusso per 7 ore.

Si distilla il cloroformio sotto vuoto fino a peso costante. Si ottengono 254 g di cloridrato sotto forma liquida.

La base viene liberata, nel momento dell'impiego, mediante scioglimento del cloridrato in acqua, alcalinizzazione con soluzione di idrossido di sodio ed estrazione con etere.

Si raccolgono così 175 g di ammina (92%).

b) 1-ciclopropilmetil-4-[2-metossi-3,5-diclorofenossi]-esametenil-immina
1-ciclopropilmetil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossi-etil]-pirrolidina

Seguendo la tecnica del precedente esempio I, mediante reazione di 174 g di 3,5-dicloroguaiacolo (0,90 moli) e 186 g di 1-ciclopropilmetil-2-[2-cloroetil]-pirrolidina (0,90 moli + 10% di eccesso), si ottengono 329 g di prodotto (teorico 310 g) il

quale, secondo l'analisi cromatografica su strato sottile, è una miscela di due isomeri:

1-ciclopropilmetil-4-[2-metossi-3,5-diclorofenossi]-esametilen-immina e

1-ciclopropilmetil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossi-etil]-pirrolidina.

328,5 g di base vengono sciolti in 500 ml di etanolo ed alla soluzione ottenuta si aggiungono 173 g di acido citrico (0,9 moli) sciolti in 1000 ml di etanolo. Il citrato cristallizza lentamente. Esso viene separato per centrifugazione, lavato con 300 ml di etanolo ed essiccato a 40°C. Si ottengono 389 g di citrato che fonde a 60-65°C il quale, secondo l'analisi cromatografica su strato sottile, è una miscela più ricca in derivato esametilen-imminico che in derivato pirrolidinico.

Il detto citrato viene ricristallizzato con filtrazione su nero consecutivamente in 780 ml di acetonitrile, 510 ml poi 645 ml di metiletilchetone. Si ottengono 189 g di 1-ciclopropilmetil-4-[2-metossi-3,5-diclorofenossi]-esametilen-immina che fonde a 71-73°C e presenta una sola macchia nel cromatogramma a strato sottile. I succhi alcolici di cristallizzazione del citrato vengono concentrati fino ad un volume di 280 ml. Si diluisce con 1 litro

di acqua e si alcalinizza la soluzione mediante aggiunta di ammoniaca a 20%. L'olio che decanta viene estratto con cloruro di metilene. La fase organica viene essiccata su carbonato di potassio, poi il cloruro di metilene viene distillato, terminando sotto vuoto fino a peso costante. Peso ottenuto = 76 g.

69 g di base (0,2 moli) vengono sciolti in 275 ml di etanolo assoluto. Si aggiungono 23 g di acido fumarico (0,2 moli) e si riscalda fino a scioglimento. Si raffredda. Il fumarato che cristallizza viene separato per centrifugazione, lavato con 60 ml di etanolo ed essiccato in stufa. Peso ottenuto = 65 g.

Questo prodotto è una miscela contenente in maggioranza derivato pirrolidinico. Esso viene ricristallizzato con filtrazione attraverso nero in 130 ml di etanolo a 95°.

Si ottengono 45 g di fumarato di 1-ciclopropilmetil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina che fonde a 162-163°C. L'analisi cromatografica su strato sottile non permette di rivelare derivato esameteniminico.

Esempio XIII

1-(1-cicloesenilmetil)-2-[2-(2-metossi-3,5-dicloro-
fenossi)-etil]-pirrolidina

1-(1-cicloesenilmetil)-4-(2-metossi-3,5-dicloro-
fenossi)-azepina

1° - 2-[1-(1-cicloesenilmetil)-2-pirrolidil]-
etanolo.

In un pallone da 500 ml, munito di agitatore, termometro, refrigeratore ed ampolla a bromo, si introducono: 16,4 g di 2-(2-pirrolidil)-etanolo (0,143 moli), 84,3 g di soluzione alcolica di idrossido di potassio 1,78-n (0,150 moli) ed a gocce 28 g di 1-bromometil-cicloesene (purezza circa 90%) (0,160 moli).

La temperatura passa da 20 a 55°C e si forma un precipitato. Si lascia reagire per 1 ora poi si filtrano i sali e si evapora a secco il filtrato.

L'olio residuo viene ripreso in 150 ml di acqua. Si acidifica con acido cloridrico fino a pH=1 e si estrae con due volte 100 ml di etere etilico.

La fase acquosa viene alcalinizzata con idrossido di sodio, poi estratta con tre volte 100 ml di etere. Questi estratti vengono essiccati su solfato di magnesio, filtrati poi evaporati a secco. L'olio residuo viene distillato sotto vuoto: P.E. a 2 mm di Hg: 100-107°C; $n_D^{20} = 1,506$; resa: 20,7 g.

2° - cloridrato di 2-[1-(1-cicloesenilmetil)-2-pirrolidinil]-cloroetano.

In un pallone da 250 ml, munito di agitatore, termometro, refrigeratore ed ampolla^a/bromo, si introducono 17,8 g di 2-[1-(1-cicloesenilmetil)-2-pirrolidil]-etanolo (0,085 moli), 50 ml di cloroformio e, a gocce mantenendo la temperatura intorno a 20-25°C mediante raffreddamento, 15,3 ml (25 g) di cloruro di tionile. Poi si riscalda a riflusso per 3 ore.

Si evapora la soluzione a secco poi si riprende il residuo in 20 ml di toluolo e si evapora di nuovo a secco sotto vuoto.

Il solido residuo viene sospeso in 100 ml di acetato di etile. I cristalli vengono filtrati ed essiccati in stufa a 50°C.

Si ottengono 19,4 g (87%) di prodotto che fonde a 122°C.

3° - 1-(1-cicloesenilmetil)-2-[2-(2-metossi-3,5-diclorofenossi)-etil]-pirrolidina

1-(cicloesenilmetil)-4-(2-metossi-3,5-diclorofenossi)-azepina.

In un pallone da 250 ml, munito di agitatore, termometro, refrigeratore ed ampolla^a/bromo, si introducono 60 ml di etanolo e, a porzioni, 1,4 g di sodio (0,060 grammoatomi). Dopo scioglimento totale si aggiungono 11,6 g di 3,5-dicloro-guaiacolo

(0,060 moli), poi si evapora il solvente sotto vuoto. Il residuo solido viene sciolto in 60 ml di dimetilformammide, si riscalda la soluzione intorno a 100°C poi vi si aggiunge a gocce una soluzione di 8 g di cloridrato di 2-[1-(1-cicloesenilmetil)-2-pirrolidil]-cloroetano (0,030 moli) in 40 ml di dimetilformammide.

Si mantiene il riscaldamento per 2 ore, poi si evapora il solvente a secco sotto vuoto.

Il residuo viene ripreso in 300 ml di acqua e la miscela viene alcalinizzata con ammoniaca. Si estrae la sospensione con tre volte 100 ml di etere, poi si lava la fase organica con 100 ml di acqua. Si essicca la soluzione eterea su solfato di magnesio, poi si evapora il solvente a secco sotto vuoto. Peso: 12 g.

Lo spettro RMN corrisponde a quello di una miscela contenente circa 30% di composto pirrolidinico e 70% del suo isomero azepinico.

La miscela viene sciolta in 40 ml di metiletilchetone. Si acidifica a pH = 1 con una soluzione concentrata di acido cloridrico in isopropanolo, poi si innesca la cristallizzazione e si lascia in riposo per una notte.

I cristalli vengono filtrati, lavati con iso-

propanolo ed essiccati in stufa a 60°C. Si ottengono 7,3 g di prodotto che fonde a circa 172°C. Lo spettro RMN corrisponde a quello di una miscela contenente 80 fino ad 85% di composto azepinico.

Il filtrato viene evaporato a secco ed il residuo viene ripreso in 65 ml di isopropanolo. I cristalli bianchi insolubili vengono filtrati, lavati con isopropanolo, poi essiccati in stufa a 50°C. Si raccoglie 1 g di prodotto che fonde a circa 160°C ed il cui spettro RMN corrisponde al cloridrato di 1-(1-cicloesenilmetil)-2-[2-(2-metossi-3,5-diclorofenossi)-etil]-pirrolidina.

I prodotti secondo l'invenzione vengono utilizzati sotto forma di soluzione iniettabile, collirio, lozione, la cui preparazione è di per sé nota.

I composti dell'invenzione possono venire usati nella iniezione locale sotto forma di fiale dosate con 10 mg/5 ml. Si possono parimenti applicare i composti dell'invenzione localmente sotto forma di spennellature.

Gli esempi che seguono riguardano preparazioni farmaceutiche realizzate in modo convenzionale a partire da composti dell'invenzione.

Esempio A: Soluto iniettabile

Cloridrato di 1-etil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina	10 mg
Cloruro di potassio	44 mg
Acqua per preparazioni iniettabili	
quanto basta per	2 ml

Esempio B: Collirio

Citrato di 1-metil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina	1,60 g
Paraidrossibenzoato di metile	1,30 g
Paraidrossibenzoato di propile	0,20 g
Acqua per preparazioni iniettabili	
quanto basta per	1000 ml

Esempio C: Lozione

Cloridrato di 1-etil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina	0,334 g
Alcool etilico a 95°	52 g
Acqua per preparazioni iniettabili	
quanto basta per	100 ml

I composti dell'invenzione esercitano interessanti proprietà farmacologiche sul sistema nervoso centrale, in particolare come anestetici locali.

La tossicità dei composti dell'invenzione è stata determinata sul topo per via parenterale (endovenosa, intraperitoneale, sottocutanea) e per via orale. Le dosi letali 50 sono raccolte a titolo di esempio nella tabella I.

I composti dell'invenzione, nella tabella I e in quelle che seguono, sono numerati come segue:

COMPOSTI	NUMERI
Fumarato di 1-metil-2-[2-metossi-3,5-dicloro-fenossietil]-pirrolidina (racemica)	Composto 1
1-metil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina (destrogira)	" 2
1-metil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina (levogira)	" 3
Cloridrato di 1-etil-2-[2-metossi-3,5-dicloro-fenossietil]-pirrolidina (racemica)	" 4
Cloridrato di 1-etil-2-[2-metossi-3,5-dicloro-fenossietil]-pirrolidina (destrogira)	" 5
Cloridrato di 1-etil-2-[2-metossi-3,5-dicloro-fenossietil]-pirrolidina (levogira)	" 6
Fumarato di 1-allil-2-[2-metossi-3,5-dicloro-fenossietil]-pirrolidina (racemica)	" 7
Citrato di 1-etil-2-[2-etossi-3,5-dicloro-fenossietil]-pirrolidina (racemica)	" 8
1-etil-2-[3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina (racemica)	" 9
Fumarato di 1-metil-2-[2-metossi-3,5-dibromo-fenossietil]-pirrolidina (racemica)	" 10
Cloridrato di 1-metil-4-[2-metossi-3,5-di-clorofenossi]-esametilenimina	" 11

COMPOSTI	NUMERI
Citrato di 1-allil-4-[2-metossi-3,5-diclorofenossi]-esametilenimmina	COMPOSTO 12
Cloridrato di 1-cicloesil-4-[2-metossi-3,5-diclorofenossi]-esametilenimmina	" 13
Bifosfato di 1-cicloesil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina	" 14
Citrato di 1-ciclopropilmetil-4-[2-metossi-3,5-diclorofenossi]-esametilenimmina	" 15
Fumarato di 1-ciclopropilmetil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina	" 16

TABELLA I - TOSSICITA'

DL 50 - TOPO - mg/kg (base)

COMPOSTI	IV	IP	SC	PO
1	34,7-36,5	160-192	597-651	521-561
2	27,5-28,2	161-168	702-800	543-561
3	44,9-45,2	182-192	543	434-486
4	35-32,3	137-141	365-377	574-597
5	29,6-30,9	149-156	464-487	565-574
6	32,7-35,5	151-157	377-381	484-518
7	28,9-32,2	186-189	777-821	479-518
8	25,3-25,7	152-160	469-488	614-689
9	36,4-37,3	117-119	248-257	244-253
10	43,2-45,7	149-154	382-431	340-371
11	34,3-36,3	168-169	248-271	643-679
12	31,6-36	182-195	60% mortalità a 1400 mg/kg	480-531
13	15,3-14,8	91,1-86,5	10% mortalità a 180 mg/kg	455-464
14	19,7-19,3	88,4-88	550-591	206-216
15	18,5-19,1	122-116	411-404	270-254
16	22,9-26,9	142-136	479-512	293-303

Le proprietà anestetiche locali dei composti dell'invenzione sono state messe in evidenza secondo le differenti prove descritte in appresso.

L'anestesia locale di superficie è stata determinata mediante il metodo di Régnier, descritto in "Thèse Doc Med Paris 1929".

Questo metodo consiste nello studiare la soppressione del riflesso oculopalpebrale sulla cornea del coniglio.

Su un lotto di 10 conigli si misura la profondità dell'anestesia cornea, ottenuta dopo instillazione nell'occhio di due gocce della soluzione acquosa del prodotto da studiare, in confronto a quella prodotta da soluzioni acquose di cloridrato di cocaina a concentrazioni differenti. L'esperimento viene realizzato in saggio incrociato. Il numero medio orario di colpi di crine sulla cornea che non producono alcuna reazione indica l'intensità della anestesia. Si può quindi valutare la percentuale di anestesia in funzione della concentrazione e determinare graficamente la CE 50.

Si chiama CE 50 la concentrazione di una soluzione la quale, iniettata in un volume dato, abolisce la risposta sensitiva in 50% degli animali.

Gli indici di attività che sono definiti da

RAPPORTO = $\frac{\text{CE 50 dell'anestetico di riferimento}}{\text{CE 50 del prodotto da studiare}}$

sono menzionati nella tabella II.

TABELLA II

INDICI DI ATTIVITA' DELL'ANESTESIA DI SUPERFICE DEL CONIGLIO									
COMPOSTI	1	2	3	4	5	6	7	11	16
Indici di attività	1,36	1,72	1,92	4,65	3,52	2,12	1,84	1,56	5,68

L'attività anestetica di conduzione è stata realizzata nella maniera seguente:

un anestetico locale, iniettato in profondità nella coscia del ratto lungo il percorso del nervo sciatico, in ragione di 1 ml, provoca una anestesia delle terminazioni nervose che viene caratterizzata e misurata pizzicando le dita mediane della zampa posteriore del ratto.

I composti dell'invenzione o l'anestetico di riferimento (xilocaína) vengono iniettati con un volume di 1 ml per una data concentrazione ad un lotto di 10 ratti maschi.

30 minuti, 1 ora, 2 ore, 3 ore dopo la somministrazione si pizzicano le tre dita mediane della zampa posteriore e si annotano le risposte positive dell'animale a ciascun pizzico di dito.

La somma delle risposte positive dei dieci animali permette di ottenere la percentuale di anestesia.

La CE 50 viene poi determinata graficamente.

Gli indici di attività sono dati nella tabella III.

TABELLA III

INDICI DI ATTIVITA' DELL'ANESTESIA DI CONDUZIONE NEL RATTO									
COMPOSTI	1	2	3	4	5	6	8	11	12
Indici di attività	3,31	4	2,1	2,4	4,14	3,4	2,44	2,4	2,8

L'anestesia di infiltrazione è stata studiata nella cavia conformemente al metodo descritto da Bulbring e Wajda in J. Pharmacol. Exp. Ther. (1945), 85, 78-84.

Questo metodo si basa sulla scomparsa del riflesso dermatologico provocato nella cavia da uno stimolo meccanico.

Si è operato su lotti di dieci cavie adulte maschie di cui il giorno prima è stato depilato accuratamente il dorso su una superficie di 16 cm². Se delimitano con inchiostro quattro zone A, B, C, D, tali che: A = zona anteriore sinistra; B = zona anteriore destra; C = zona posteriore sinistra; D = zona posteriore destra.

Al centro di ciascuna zona si verifica la comparsa del riflesso dermatologico in risposta ad una sola eccitazione provocata da uno spillo. Si iniettano poi 0,2 ml della soluzione di anestetico nel soluto isotonico iniettabile di cloruro di sodio. Dopo 5 minuti si eccita regolarmente il centro della pustola intradermica ottenuta, a ritmo di una eccitazione ogni 3 secondi fino alla comparsa del riflesso oppure, se l'anestesia è totale, un numero di volte eguale a 6. Si continua l'esplorazione della anestesia ogni 5 minuti per 30 minuti.

Il prodotto di riferimento è la procaina.

In un lotto di dieci cavie, per una data concentrazione di procaina e di composto dell'invenzione, si saggiano cinque animali in A e C con il composto dell'invenzione e nelle zone residue B e D con la procaina; il giorno successivo si pratica una prova incrociata invertendo le zone di iniezione.

In due altri lotti si ripete il medesimo esperimento con due altre concentrazioni sia del composto dell'invenzione sia della procaina, e si calcola per ciascuna concentrazione la media delle eccitazioni ottenute su dieci cavie.

La percentuale di anestesia in funzione della concentrazione consente di determinare graficamente

la CE 50.

Gli indici di attività sono indicati nella tabella IV.

TABELLA IV

INDICI DI ATTIVITA' DELL'ANESTESIA DI INFILTRAZIONE NELLA CAVIA										
COMPOSTI	1	2	3	5	6	8	9	10	14	16
Indici di attività	3,58	3,1	4,2	1,65	2,69	5	1,8	3,17	4,07	2,55

I risultati di queste prove dimostrano una attività anestetica dei composti dell'invenzione 2 fino a 4 volte superiore in media a quella degli anestetici di riferimento (xilocaína, procaina, cocaina).

L'interesse suscitato dagli esperimenti praticati sugli animali da laboratorio è stato visto molto largamente giustificato durante le prove in clinica umana dei composti dell'invenzione. A titolo di esempio si possono citare:

- il caso di un malato di 68 anni, affetto da malattia post-flebitica con importanti disturbi trofici bilaterali sovra-malleolari interni.

Questi disturbi hanno provocato ulceri di gamba antiche, attualmente cicatrizzate, ma sede di un

prurito intenso e recrudescenza notturna con liche
nificazione. L'applicazione locale di lozione di
1-etil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirroli
dina a 0,3% provoca una scomparsa sempre maggiore
del prurito ed anzitutto maggiormente prolungata do
po ciascuna applicazione, al punto tale che le le-
sioni da grattamento scompaiono, ciò che provoca
la scomparsa del lichene.

- Una paziente di 38 anni ha dovuto subire una
osteosintesi della tibia sinistra in seguito ad
un incidente di sci. La guarigione ortopedica è per
fetta ed il ricupero è eccellente. Tuttavia la mala-
ta è molto infastidita da un "prurito feroce", sen-
za materia al livello della cicatrice.

L'applicazione di lozione di 1-metil-2-[2-
metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina a
0,3%, a partire dal primo giorno provoca una atte
nuazione considerevole del prurito il quale spa
risce totalmente in una settimana.

- Un soggetto di 67 anni soffre da parecchi mesi
di un prurito anale atroce che comporta: anores-
sia, insonnia, il che fa evocare il suicidio.

Tutti i trattamenti proctologici e dermatolo
gici sono rimasti inefficaci.

In tre giorni, l'applicazione continua di com

presse imbibite di lozione di 1-etil-2-[2-etossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina a 0,3% fa sparire totalmente e definitivamente il prurito; questo miglioramento provoca una ripresa considerevole dell'appetito, al punto tale che la malata acquista una floridezza sconosciuta fino a tale giorno.

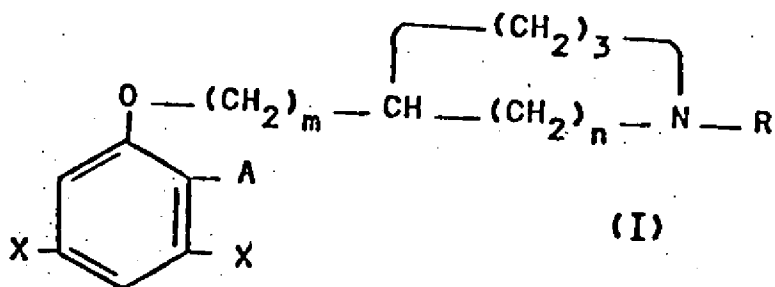
- Un giovanotto di 17 anni presenta una malattia di Hodgkin/stadio IV, di cui uno dei segni rivelatori è stato un prurito intenso, predominante sulla faccia anteriore dei due avambracci. Parallelamente al trattamento chemioterapico, gli si consigliano spennellature con la soluzione di 1-metil-2-[2-metossi-3,5-dibromofenossietil]-pirrolidina.

Il sollievo, sebbene incompleto, è soddisfacente e permette il ritorno del sonno.

- In una paziente di 47 anni, l'instillazione di due gocce di soluzione di 1-etil-2-[3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina permette la estrazione facile di un corpo metallico estraneo, incrostato nella congiuntiva.

RIVENDICAZIONI

1. Fenossi-ammine eterocicliche sostituite,
della formula generale (I):



nella quale sono $m = 0$ oppure 2

$n = 0$ oppure 2 ,

con la condizione che $m + n = 2$,

A = idrogeno,

alcossi avente 1-4 atomi di carbonio, come metossi
od etossi, propossi oppure butossi, lineare o ramifi-
cato,

alchenilossi avente 2-6 atomi di carbonio, come
vinilossi, propenilossi (allilossi), butenilossi,
pentenilossi, esenilossi,

X = alogeno come F, Cl, Br,

R = idrogeno,

inf.alchile avente 1-6 atomi di carbonio, come metile
od etile, propile, butile, pentile oppure esile, li-
neare o ramificato,

cicloalchile avente almeno 3 atomi di carbonio e che può essere sostituito con un gruppo inf.alchilico, come ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, metilciclobutile, metilciclopentile, metilcicloesile, etilcicloesile,

alchenile avente 2 fino a 6 atomi di carbonio, come vinile, propen-2-ile (allile), butenile, pentenile, esenile,

cicloalchenile avente in particolare più di 3 atomi di carbonio e che può essere sostituito con un gruppo inf.alchilico, come ciclobutenile, ciclopentenile, cicloesenile, metilciclobutenile, metilciclopentenile, metilcicloesenile, etilcicloesenile,

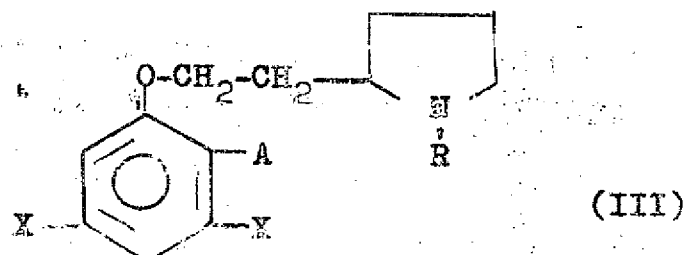
cicloalchil- oppure cicloalchenil-alchile, dove i gruppi cicloalchile, cicloalchenile ed alchile sono definiti come in precedenza, come ciclopropil-metile, ciclopropil-etile, ciclobutil-metile, ciclobutil-etile, ciclopentil-metile, ciclopentil-etile, ciclopentenil-metile, ciclopentenil-etile, cicloesilmetile, cicloesil-etile, cicloesenil-metile, cicloesenil-etile.

2. Composti secondo la rivendicazione 1, caratterizzati da ciò che essi sono sotto forma di sali di addizione con un acido minerale od organico, sa

li di ammonio quaternario oppure N-ossidi.

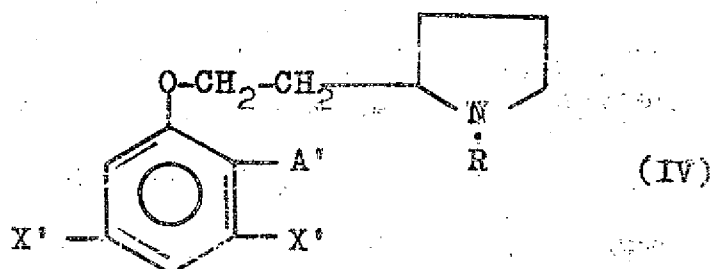
3. Composto secondo la rivendicazione 1 oppure 2, caratterizzato da ciò che esso è sotto forma di un isomero otticamente attivo.

4. Composto secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, caratterizzato dalla formula generale



nella quale R , A ed X sono come definiti nella rivendicazione 1.

5. Composto secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, caratterizzato dalla formula generale:



nella quale A' rappresenta H , OCH_3 , OC_2H_5 ,

X' rappresenta Cl oppure Br , e

R è come definito nella rivendicazione 1.

6. Cloridrato di 1-etil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina.
7. Cloridrato di 1-etil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina destrogira.
8. Cloridrato di 1-etil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina levogira.
9. Fumarato di 1-metil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina.
10. 1-metil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina destrogira.
11. 1-metil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina levogira.
12. Fumarato di 1-allil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina.
13. 1-etil-2-—————[3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina.
14. Fumarato di 1-metil-2-[2-metossi-3,5-dibromofenossietil]-pirrolidina.
15. Citrato di 1-etil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina.
16. Bis-fosfato di 1-cicloesil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina.
17. Fumarato di 1-ciclopropilmetil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina.
18. Cloridrato di 1-(1-cicloesenilmetil)-

2-[2-(2-metossi-3,5-diclorofenossi)-etil]-pirroli
dina.

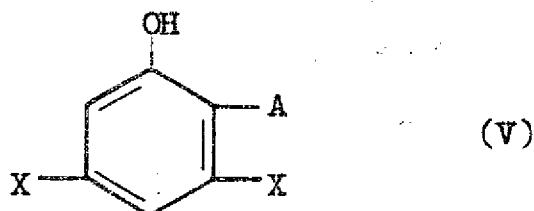
19. A titolo di intermedi nuovi nella sinte
si del composto della rivendicazione 18, la 1-
cicloesenil-metil-2-idrossietil-pirrolidina e la
1-cicloesenil-metil-2-cloroetilpirrolidina.

20. Fenossiammina liberata dal suo sale secon
do qualsiasi delle rivendicazioni 6, 7, 8, 9, 12,
14, 15, 16, 17, 18.

21. A titolo di medicinali nuovi con attivi
tà anestetica locale, i composti secondo le riven
dicazioni da 1 a 18 e 20.

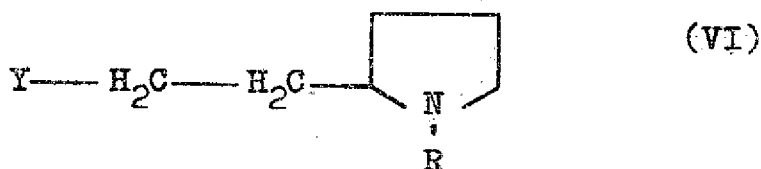
22. Composizioni farmaceutiche, caratterizza
te da ciò che esse contengono come sostanza attiva
uno dei composti di qualsiasi delle rivendicazioni da 1
a 18 e 20, insieme ad eccipienti farmaceuticamente
accettabili.

23. Procedimento per preparare composti di
qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 18, il qua
le consiste nel trattare un fenolo 3,5-dialogenato
della formula (V)



in cui A ed X sono come definiti nella rivendica
zione 1, sotto forma di fenolato alcalino, con una

ammina della formula (VI):



in cui Y è un resto anionico atto a venire eliminato, ed R è definito come nella rivendicazione 1.

24. Procedimento per preparare intermedi della rivendicazione 19, caratterizzato da ciò che si fa reagire 2-(2-pirrolidil)-etanolo con 1-bromometilcicloesene, poi la 1-cicloesenilmetil-2-idrossietilpirrolidina ottenuta viene fatta reagire con cloruro tionile in modo da ottenere 1-cicloesenilmetil-2-cloroetil-pirrolidina.

25. Procedimento per ottenere forme otticamente attive dei composti della formula (I), mediante combinazione chimica con un acido otticamente attivo.

p.p. SOCIETE D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES
DE L'ILE-DE-FRANCE

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
CAVATTONI, DE BENEDETTI, OMODEO, SALÈ s.a.s.

[Handwritten signature]



[Handwritten signature]
Ufficio Rocca

ALLEGATO A

Rettifiche alla descrizione della domanda di brevetto n. 49163A/80 a nome di SOCIETE D'ETUDES SCIENTIFIQUES ED INDUSTRIELLES DE L'ILE-DE-FRANCE contenente n. 4 postille, richieste con istanza depositata il **11 SET. 1980**

Postilla 1: a pag. 32, riga 11, dopo "Esempio XII" inserire il titolo:

"1-ciclopropilmetil-4-[2-metossi-3,5-diclorofenossi]-esametilen-immina.

1-ciclopropilmetil-4-[2-metossi-3,5-diclorofenossi-etil]-pirrolidina.

Postilla 2: a pag. 49, tabella IV, sotto la colonna 6 al posto di "2,59" scrivere "2,69".

Postilla 3: a pag. 56, riga 12, cancellare da "1 a 20" e sostituire con "da 1 a 18 e 20".

Postilla 4: a pag. 56, riga 16, cancellare da "1 a 20" e sostituire con "da 1 a 18 e 20".

p.p. SOCIETE D'ETUDES SCIENTIFIQUES ED INDUSTRIELLES
DE L'ILE-DE-FRANCE

11 SET. 1980

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Corbelli, Ce. Benvenuti, Omodeo - Salè s.n.c.

ne separato per centrifugazione, lavato con acetone trile, essiccato all'aria, poi sotto vuoto su acido solforico, ma il prodotto ottenuto è per metà cristallizzato. Esso viene ripreso in 150 ml di etanolo assoluto e lasciato in riposo per una notte. Esso è allora ben cristallizzato. Esso viene separato per centrifugazione, lavato con etanolo ed essiccato a 40°C. Si ottengono 55 g di bis-fosfato di 1-cicloesil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina che fonde a 138-138,5°C.

Esempio XII

a) Cloridrato di 1-ciclopropilmetil-2-(2-cloroetil)-pirrolidina

1° - 1-ciclopropilmetil-2-carbetossimetil-5-pirrolidone.

In un'autoclave da 1 litro si introducono 78 g di ciclopropilammina (1,1 moli) e 220 g di 3-esendioato di etile (1,1 moli) si riscalda dolcemente a 165°C e si mantiene questa temperatura per 8 ore. Dopo raffreddamento, il prodotto viene distillato sotto vuoto. Si elimina dapprima l'alcool formato poi si raccolgono 155 g di prodotto che distillano a 157-160°C a 3 mm di Hg.

2° - 1-ciclopropilmetil-2-(2-idrossietil)-pirrolidina.

In un pallone a 3 colli da 3 litri, munito di

11 SET. 1980
Postilla 1
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavattoni, de Bened. Omodeo - Sal...

la CE 50.

Gli indici di attività sono indicati nella
tabella IV.

TABELLA IV

INDICI DI ATTIVITA' DELL'ANESTESIA DI INFILTRAZIONE NELLA CAVIA										
COMPOSTI	1	2	3	5	6	8	9	10	14	16
Indici di attività	3,58	3,1	4,2	1,65	2,59	5	1,8	3,17	4,07	2,55

I risultati di queste prove dimostrano una attività anestetica dei composti dell'invenzione 2 fino a 4 volte superiore in media a quella degli anestetici di riferimento (xilocaína, procaina, co-
caína).

L'interesse suscitato dagli esperimenti praticati sugli animali da laboratorio è stato visto molto largamente giustificato durante le prove in clinica umana dei composti dell'invenzione. A titolo di esempio si possono citare:

- il caso di un malato di 68 anni, affetto da malattia post-flebitica con importanti disturbi trofici bilaterali sovra-malleolari interni.

Questi disturbi hanno provocato ulceri di gamba antiche, attualmente cicatrizzate, ma sede di un

Postilla
2
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
Cavaltoni, de Benedetti, Omodeo

11.5.1980

2-[2-(2-metossi-3,5-diclorofenossi)-etil]-pirroli
dina.

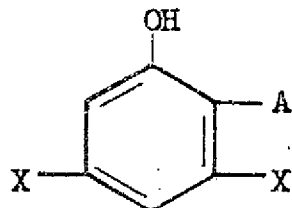
19. A titolo di intermedi nuovi nella sintesi
si del composto della rivendicazione 18, la 1-
cicloesenil-metil-2-idrossietil-pirrolidina e la
1-cicloesenil-metil-2-cloroetilpirrolidina.

20. Fenossiammina liberata dal suo sale secondo
qualsiasi delle rivendicazioni 6, 7, 8, 9, 12,
14, 15, 16, 17, 18.

21. A titolo di medicinali nuovi con attivita
ta anestetica locale, i composti secondo le rivendi
dicazioni da 1 a 20.

22. Composizioni farmaceutiche, caratterizzaz
te da ciò che esse contengono come sostanza attiva
uno dei composti di qualsiasi delle rivendicazioni
da 1 a 20, insieme ad eccipienti farmaceuticamente
accettabili.

23. Procedimento per preparare composti di
qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 18, il qual
le consiste nel trattare un fenolo 3,5-dialogenato
della formula (V)



(V)

in cui A ed X sono come definiti nella rivendica-
zione 1, sotto forma di fenolato alcalino, con una

11 SET. 1980

Postilla 3

SOCIETÀ ITALIANA

11 SET. 1980

Postilla 4

Firma

2-[2-(2-metossi-3,5-diclorofenossi)-etil]-pirroli
dina.

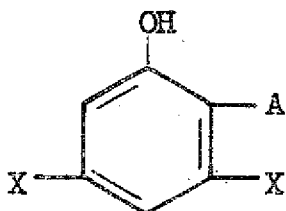
19. A titolo di intermedi nuovi nella sinte
si del composto della rivendicazione 18, la 1-
cicloesenil-metil-2-idrossietil-pirrolidina e la
1-cicloesenil-metil-2-cloroetilpirrolidina.

20. Fenossiammina liberata dal suo sale secon
do qualsiasi delle rivendicazioni 6, 7, 8, 9, 12,
14, 15, 16, 17, 18.

21. A titolo di medicinali nuovi con attivi
tà anestetica locale, i composti secondo le riven
dicazioni da 1 a 20.

22. Composizioni farmaceutiche, caratterizza
te da ciò che esse contengono come sostanza attiva
uno dei composti di qualsiasi delle rivendicazioni
da 1 a 20, insieme ad eccipienti farmaceuticamente
accettabili.

23. Procedimento per preparare composti di
qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 18, il qua
le consiste nel trattare un fenolo 3,5-dialogenato
della formula (V)



(V)

in cui A ed X sono come definiti nella rivendica
zione 1, sotto forma di fenolato alcalino, con una

la CE 50.

Gli indici di attività sono indicati nella tabella IV.

TABELLA IV

INDICI DI ATTIVITA' DELL'ANESTESIA DI INFILTRAZIONE NELLA CAVIA										
COMPOSTI	1	2	3	5	6	8	9	10	14	16
Indici di attività	3,58	3,1	4,2	1,65	2,59	5	1,8	3,17	4,07	2,55

I risultati di queste prove dimostrano una attività anestetica dei composti dell'invenzione 2 fino a 4 volte superiore in media a quella degli anestetici di riferimento (xilocaína, procaina, cocaína).

L'interesse suscitato dagli esperimenti praticati sugli animali da laboratorio è stato visto molto largamente giustificato durante le prove in clinica umana dei composti dell'invenzione. A titolo di esempio si possono citare:

- il caso di un malato di 68 anni, affetto da malattia post-flebitica con importanti disturbi trofici bilaterali sovra-malleolari interni.

Questi disturbi hanno provocato ulcere di gamba antiche, attualmente cicatrizzate, ma sede di un

ne separato per centrifugazione, lavato con acetone trile, essiccato all'aria, poi sotto vuoto su acido solforico, ma il prodotto ottenuto è per metà cristallizzato. Esso viene ripreso in 150 ml di etanolo assoluto e lasciato in riposo per una notte. Esso è allora ben cristallizzato. Esso viene separato per centrifugazione, lavato con etanolo ed essiccato a 40°C. Si ottengono 55 g di bis-fosfato di 1-cicloesil-2-[2-metossi-3,5-diclorofenossietil]-pirrolidina che fonde a 138-138,5°C.

Esempio XII

a) Cloridrato di 1-ciclopropilmetil-2-(2-cloroetil)-pirrolidina

1° - 1-ciclopropilmetil-2-carbetossimetil-5-pirrolidone.

In un'autoclave da 1 litro si introducono 78 g di ciclopropilammina (1,1 moli) e 220 g di 3-esendioato di etile (1,1 moli) si riscalda dolcemente a 165°C e si mantiene questa temperatura per 8 ore. Dopo raffreddamento, il prodotto viene distillato sotto vuoto. Si elimina dapprima l'alcool formato poi si raccolgono 155 g di prodotto che distillano a 157-160°C a 3 mm di Hg.

2° - 1-ciclopropilmetil-2-(2-idrossietil)-pirrolidina.

In un pallone a 3 colli da 3 litri, munito di