



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101994900368102
Data Deposito	19/05/1994
Data Pubblicazione	19/11/1995

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

Titolo

ESTERI DELL'ACIDO BENZOICO UTILI COME AGENTI ANTISCHEMICI, ANTIARITMICI ED ANTIANGINOSI

MI 94 A 00 100 7

19 MAG. 1994

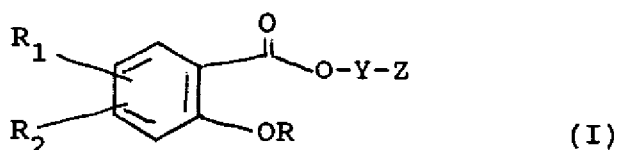
ESTERI DELL'ACIDO BENZOICO UTILI COME AGENTI ANTISCHEMICI, ANTIARITMICI ED ANTIANGINOSI.

La presente invenzione si riferisce ad esteri dell'acido benzoico ed al loro uso come agenti antischemici, antiaritmici ed antianginosi.

I benzoati, ed i salicilati in particolare, sono una classe di molecole note da tempo, specialmente come analgesici, antipiretici ed antinfiammatori (si veda, ad esempio, BE-861889 a nome Procter & Gamble Co). Alcuni sono noti anche per la loro utilità in altri campi. Il brevetto JP-B-67000926 descrive Ω -idrossialchil-p-amminosalicilati come agenti tubercolostatici. GB-A-1 220 447 1 (a nome Wyeth & Brother Ltd.) descrive derivati dell'acido salicilico, utili non solo come antinfiammatori ed analgesici, ma anche come antibatterici ed agenti attivi sul sistema nervoso centrale.

E' stato ora sorprendentemente trovato che i derivati della presente invenzione risultano attivi come agenti antianginosi, antiaritmici ed antischemici.

Pertanto la presente invenzione si riferisce a composti di formula (I)



dove Y rappresenta etilene, (C₃-C₆)alchilene lineare o ramificato o (C₅-C₇)cicloalchilene;

Z è un gruppo idrossi, (C₁-C₄)alcossi, (C₂-C₄)acilossi, o un

gruppo amminico facoltativamente mono- o di(C_1-C_4)alchilato;
 R rappresenta idrogeno, (C_1-C_4)alchile, (C_2-C_4)acile, oppure
 un gruppo $-COR_3$ dove R_3 è un radicale aromatico da 6 a 10
 atomi di carbonio, o un eterociclo da 5 a 7 termini conte-
 nente un eteroatomo scelto tra O, N o S;

R_1 e R_2 sono indipendentemente idrogeno, idrossi, (C_1-4)al-
 chile lineare o ramificato, (C_1-C_4)alcossi lineare o ramifi-
 cato, idrossi-(C_1-C_4)alchile lineare o ramificato, alogeno,
 formile, trifluorometile, ciano;

e i loro sali con acidi farmaceuticamente accettabili.

Composti preferiti secondo l'invenzione sono quelli di
 formula (I) dove Y rappresenta etilene; Z rappresenta un
 gruppo amminico facoltativamente mono- o di(C_1-C_4)alchilato;
 R rappresenta idrogeno, (C_1-C_4)alchile, (C_2-C_4)acile, oppure
 un gruppo $-COR_3$ dove R_3 è un radicale aromatico da 6 a 10
 atomi di carbonio, o un eterociclo da 5 a 7 termini conte-
 nente un eteroatomo scelto tra O, N o S; ed R_1 e R_2 rappre-
 sentano indipendentemente idrogeno, idrossi, (C_1-6)alchile
 lineare o ramificato, (C_1-C_4)alcossi lineare o ramificato,
 idrossi-(C_1-C_4)alchile lineare o ramificato, alogeno, formi-
 le, trifluorometile, ciano; e i loro sali con acidi farma-
 ceuticamente accettabili.

Un altro aspetto della presente invenzione si riferisce
 all'uso dei composti di formula (I) come sostanze terapeuti-
 camente attive.

DW3

Ancora un altro aspetto dell'invenzione riguarda l'uso dei composti di formula (I) come sostanze attive nella terapia antiischemica, antianginosa ed antiaritmica.

Un ulteriore aspetto dell'invenzione si riferisce all'uso dei composti di formula (I) per la fabbricazione di un medicamento utile nella terapia antianginosa, antiaritmica ed antischemica.

Ancora un ulteriore aspetto dell'invenzione riguarda composizioni farmaceutiche contenenti almeno un composto di formula (I), utili nella terapia antianginosa, antiaritmica ed antischemica.

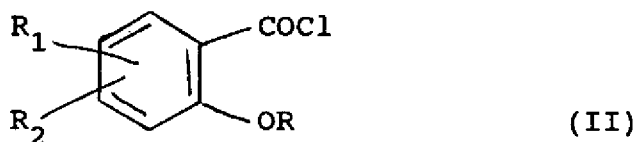
Come inteso qui di seguito, i gruppi alchilici identificano essenzialmente metile, etile, propile, isopropile, butile, 2-metilpropile, ed analoghi, mentre i gruppi alcosilici sono preferibilmente scelti tra metossi, etossi, propossi, isopropossi, butossi e ter-butossi. Una catena (C_3-C_6)alchilenica lineare o ramificata è rappresentata da 2-metiletilene, 1,3-propilene, 1,4-butilene, 2-etiletilene, 2-metilpropilene, 1,5-pentilene, 2-etilpropilene, 2-metilbutilene, 1,6-esilene, 1-etil-1-metilpropilene, 3-metilpentilene e analoghi. Per gruppo (C_2-C_4)acile si intende, ad esempio, acetile, propionile, butirrile, 2-metil-propionile.

I composti della presente invenzione sono preparati attraverso metodi descritti nell'arte o facilmente deducibili da essa per un tecnico esperto nel ramo, oppure come

DWB

illustrato qui di seguito.

Ad esempio, i composti di formula (I) dove Z è un gruppo amminico facoltativamente mono o di(C₁-C₄)alchilato possono venire preparati per condensazione di un composto di formula (II)



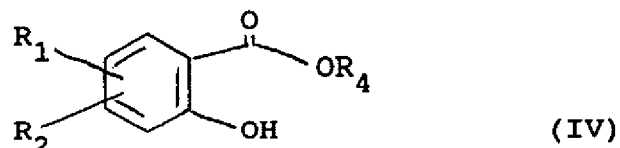
dove R, R₁ e R₂ sono come sopra definiti, con un composto di formula (III)



dove Y è come sopra definito e Z' è un gruppo amminico terziario, oppure un gruppo amminico secondario o primario opportunamente protetto. La reazione avviene in un solvente inerte quale un idrocarburo o un idrocarburo alogenato, a temperature che variano da circa -10°C a circa 10°C. Nel caso in cui il prodotto di formula (I) così ottenuto sia protetto sulla funzione amminica, tale protezione verrà rimossa secondo gli insegnamenti dell'arte (cfr., ad esempio, T.W. Greene e P.G.M. Wuts - "Protective groups in organic synthesis", 2^a ed., J. Wiley & Son, 1991).

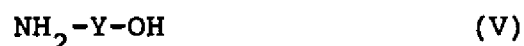
I composti di formula (I) dove Z rappresenta un gruppo amminico primario, R rappresenta idrogeno e Y rappresenta etilene o (C₃-C₆)alchilene, possono alternativamente venire preparati partendo da composti di formula (IV)

Dub

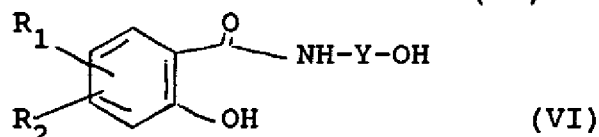


dove R_1 e R_2 sono come sopra definiti, e R_4 rappresenta (C_1-C_4) alchile. Tali composti sono noti e talora disponibili in commercio, oppure possono essere preparati seguendo gli insegnamenti dell'arte, ad esempio, per esterificazione del corrispondente acido.

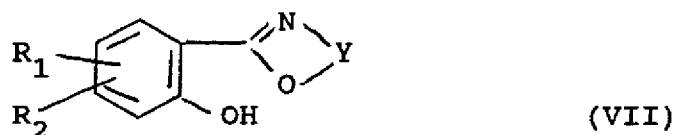
Il composto di formula (IV) viene dunque condensato con un composto di formula (V)



dove Y è etilene o (C_3-C_6) alchilene, a temperature che vanno da circa $90^\circ C$ a circa $200^\circ C$, per da circa 1 a circa 10 ore, a seconda della specifica natura dei reagenti. Tale condensazione dà origine ad un intermedio di formula (VI)



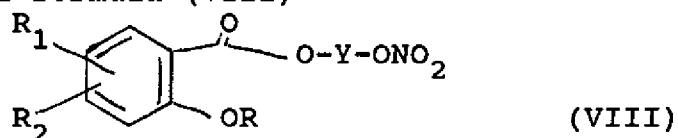
dove R_1 e R_2 sono come sopra definiti, e Y rappresenta etilene o (C_3-C_6) alchilene. Questo intermedio, per trattamento con cloruro di tionile, fornisce un composto di formula (VII)



Aut

dove R_1 e R_2 sono come sopra definiti, e Y è etilene o (C_3-C_6) alchilene, che a sua volta, per idrolisi a caldo, fornisce il desiderato composto di formula (I).

Per quanto riguarda invece i composti di formula (I) dove Z è un gruppo idrossi, essi possono venire sintetizzati a partire da composti di formula (VIII)



dove Y, R, R_1 e R_2 sono come sopra definiti. La preparazione di questi composti è descritta in WO 92/01668 (a nome della richiedente). Detti composti sono trattati con un agente riducente per il gruppo nitroossi, in presenza di un solvente polare, dal che si ottiene un composto di formula (I) dove Z è idrossi, che, se lo si desidera, può venire trattato opportunamente per introdurre il gruppo acile in posizione omega della catena Y.

Ancora, un composto di formula (I) in cui R è (C_3-C_4) -acile oppure un gruppo $-COR_3$ dove R_3 è come sopra definito, può venire sintetizzato a partire da un altro composto di formula (I) dove R è idrogeno o acetile. Quando Z è idrossi o un gruppo amminico primario o secondario, si effettua dapprima la protezione di tale gruppo, avendo cura di scegliere un gruppo protettivo ortogonalmente rimovibile, quindi, qualora nel composto di formula (I) di partenza R sia acetile, detto sostituente viene rimosso per introdurre il

ALB

sostituente R desiderato, e successivamente si rimuove il gruppo protettivo eventualmente presente su Z.

Parimenti un composto di formula (I) dove R è idrogeno può venire ottenuto da un composto di formula (I) dove R è (C_2-C_4) acile oppure $-COR_3$ dove R_3 è come sopra definito eliminando opportunamente tale sostituente, ad esempio per trattamento con imidazolo. Ancora, un composto di formula (I) in forma di sale può essere convertito in un altro sale idrolizzandolo e trattandolo con l'opportuno acido, in condizioni che variano a seconda della natura dei reagenti. Queste procedure ricadono negli scopi dell'invenzione, così come le ovvie modifiche ai metodi di preparazione dei composti dell'invenzione appena illustrate.

Di seguito vengono forniti esempi di preparazione di alcuni composti che ricadono nell'invenzione.

ESEMPIO 1

Salicilato di 2-amminoetile cloridrato

A] Una soluzione di 8 g (0,044 moli) di N-(2'-idrossietil)-salicilammide [preparata come descritto in Aust. J. Chem, 25, 1797 (1972)] in 80 ml di cloroformio è stata raffreddata in ghiaccio e trattata con 7,26 ml (0,1 moli) di cloruro di tionile. La soluzione risultante è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 4 ore, quindi filtrata. Si sono ottenuti 8 g

AWB

di 2-(2'-idrossifenil)-2-ossazolina cloridrato.

p.f.= 135°C (cloroformio)

B] Una soluzione di 8 g (0,04 moli) del prodotto di A], in 30 ml di acqua, è stata scaldata a 100°C per 15 minuti, quindi concentrata a piccolo volume (10 ml) e raffreddata a 0°C. Il precipitato risultante è stato isolato per filtrazione ottenendo 2,5 g del prodotto del titolo.

p.f.= 185-186°C (acqua)

Analisi elementare	C	H	N	Cl
calcolati	49,67	5,56	6,44	16,29
trovati	49,85	5,67	6,42	16,19
¹ H-NMR:	s (1H) 10,46; dd (1H) 8,08; dt (1H) 7,55; d (1H) 7,02; t (1H) 6,96; m (1H) 4,53; m (2H) 3,25.			
¹³ C-NMR:	168,72; 160,40; 136,10; 131,31; 119,46; 117,53; 113,12; 62,08; 37,94.			

ESEMPIO 2

Salicilato di 2-amminoetile nitrato

Ad una soluzione di 1 g (0,004 moli) del composto dell'Esempio 1 in 4,6 ml di metanolo e 3,4 ml di acqua si è aggiunta lentamente una soluzione di 0,78 g (0,04 moli) di nitrato d'argento in 2 ml di acqua. La miscela risultante è stata lasciata per 1 ora a temperatura ambiente, quindi filtrata. Per concentrazione delle acque si sono ottenuti 0,8 g

del prodotto del titolo.

p.f. = 142-145°C (acqua)

Analisi elementare	C	H	N
calcolati	44,27	4,95	11,47
trovati	44,00	4,95	11,55

¹H-NMR: s (1H) 10,43; dd (1H) 8,02; dt (1H) 7,57; m (2H) 6,99; m (2H) 4,49; m (2H) 3,29.

¹³C-NMR: 168,72; 160,42; 136,21; 131,11; 119,52; 117,59; 113,08; 62,11; 38,25.

ESEMPIO 3

5-Metossi-salicilato di 2-amminoetile cloridrato

A] Una miscela di 25 g (0,137 moli) di 5-metossi-salicilato di metile e 9,94 ml di 2-amminoetanolo è stata scaldata a 170°C, allontanando per distillazione il metanolo formatosi. Dopo 3 ore, la soluzione è stata riportata a temperatura ambiente, ripresa con una soluzione satura di cloruro di sodio, acidificata con acido cloridrico 1N fino a pH=2 ed estratta con acetato di etile. La fase organica separata è stata anidrificata su solfato di sodio ed evaporata sotto vuoto. Dal grezzo risultante, per cristallizzazione da acetato di etile/n-esano, si sono ottenuti 25 g di N-(2'-idrossietil)-5-metossi-salicilammide.

p.f. = 105-106°C (acetato di etile/n-esano)

¹H-NMR: s (1H) 12,07; t (1H) 8,86; d (1H) 7,46; dd (1H) 6,86; s (3H) 3,76; m (2H) 3,56; m (2H) 3,42.

¹³C-NMR: 168,79; 154,07; 151,74; 121,01; 118,41; 115,59; 111,66; 59,73; 42,16.

B] Partendo da 5 g (0,023 moli) del composto ottenuto in A], e seguendo sostanzialmente la procedura dell'Esempio 1,A], si sono ottenuti 5 g di 2-(2'-idrossi-5'-metossifenil)-2-ossazolina cloridrato.

p.f.= 141-143°C (cloroformio)

C] Usando 4,05 g (0,02 moli) del prodotto ottenuto in B], secondo sostanzialmente la procedura dell'Esempio 1,B], sono stati ottenuti 1,5 g del prodotto del titolo.

p.f.= 167-170°C (acetato di etile)

Analisi elementare	C	H	N	Cl
calcolati	48,49	5,70	5,66	14,31
trovati	48,38	5,76	5,65	14,16

¹H-NMR: s (1H) 10,07; d (1H) 7,54; dd (1H) 7,19; d (1H) 6,95; m (2H) 4,53; s (3H) 3,78; m (2H) 3,25.

¹³C-NMR: 168,65; 154,75; 151,96; 123,69; 118,57; 113,90; 112,75; 62,25; 56,20; 37,87.

ESEMPIO 4

5-Cloro-salicilato di 2-amminoetile cloridrato

A] Partendo da 19 g di 5-cloro-salicilato di metile (Arch. Pharm. 296(10), 714, 1963) e 7,5 ml di 2-amminoetanolo,

Arb

e seguendo sostanzialmente la procedura dell'Esempio 3,A], si sono ottenuti 13,8 g di 5-cloro-N-(2'-idrossietil)-salicilammide.

p.f.= 100-102°C (n-esano).

¹H-NMR: s (1H) 12,60; t (1H) 8,90; d (1H) 7,98; dd (1H) 6,95; m (2H) 3,54; m (2H) 3,39.

¹³C-NMR: 167,65; 158,66; 133,40; 127,78; 122,56; 119,50; 117,24; 59,55; 42,23.

B] Usando 4,5 g (0,021 moli) del composto ottenuto in A], e seguendo sostanzialmente la procedura dell'Esempio 1,A], si sono ottenuti 3,8 g di 2-(5'-cloro-2'-idrossifenil)-2-ossazolina cloridrato.

p.f.= 127-129°C (cloroformio)

C] Partendo da 3,7 g (0,015 moli) del prodotto ottenuto in B], e seguendo in sostanza la procedura dell'Esempio 1,B], si sono ottenuti 1,3 g del prodotto del titolo.

p.f.> 170°C (acetato di etile).

Analisi elementare	C	H	N	Cl
calcolati	42,88	4,40	5,56	28,13
trovati	42,67	4,39	5,51	28,00

¹H-NMR: s (1H) 10,53; d (1H) 8,09; dd (1H) 7,57; d (1H) 7,07; m (2H) 4,51; m (2H) 3,25.

¹³C-NMR: 167,07; 158,91; 135,48; 130,29; 122,96; 119,66; 114,93; 62,34; 37,94.

ESEMPIO 5

5-Metil-salicilato di 2-amminoetile cloridrato

A] Partendo da 8,5 g di 5-metil-salicilato di metile (J. Chem. Soc., 661, 1961) in 3,7 ml di 2-amminoetanolo, e seguendo sostanzialmente la procedura dell'Esempio 3,A], si sono ottenuti 9 g di N-(2'-idrossietil)-5-metil-salicilammide.

p.f. = 73-75°C (n-esano)

¹H-NMR: s (1H) 12,34; t (1H) 8,78; d (1H) 7,72; dd (1H) 7,22; d (1H) 6,82; m (2H) 3,56; s (3H) 2,26.

¹³C-NMR: 169,20; 158,00; 134,46; 128,06; 127,38; 117,37; 115,25; 59,73; 42,09; 20,33.

B] Partendo da 5 g (0,025 moli) del prodotto ottenuto in A], e seguendo sostanzialmente la procedura dell'Esempio 1,A], sono stati ottenuti 2,9 g di 2-(5'-metil-2'-idrossifenil)-2-ossazolina cloridrato.

p.f. = 146-148°C (cloroformio)

C] Partendo da 2,7 g (0,013 moli) del prodotto ottenuto in B], e seguendo in sostanza la procedura dell'Esempio 1,B], si sono ottenuti 1,5 g del prodotto del titolo.

p.f. = 170-171°C (acetato di etile).

Analisi elementare	C	H	N	Cl
calcolati	51,84	6,09	6,05	15,30
trovati	51,65	6,12	5,96	15,14

¹H-NMR: s (1H) 10,50; d (1H) 7,90; dd (1H) 7,37; d (1H)

6,91; m (2H) 4,51; m (2H) 3,25; s (3H) 2,28.

^{13}C -NMR: 168,87; 158,42; 136,94; 130,82; 128,29; 117,36;
112,51; 62,04; 37,94; 20,08.

ESEMPIO 6

Salicilato di 2-dietilamminoetile cloridrato

Ad una soluzione di 5,76 ml (0,043 moli) di 2-(N,N-dietilammino)-etanolo in 50 ml di cloroformio, a 0°C, si sono aggiunti 5,6 (0,036 moli) di cloruro di 2-idrossibenzoile (Synthesis, 763, 1988) sciolti in 50 ml di cloroformio. Dopo una notte a temperatura ambiente, la soluzione è stata lavata con idrossido di sodio 1N, poi con acqua, anidrificata e portata a secco. Il grezzo risultante è stato purificato per cromatografia flash (eluente: cloroformio/metanolo 9/1), a dare un grezzo che è stato ripreso con 100 ml di una soluzione di acetato di etile/acido cloridrico 2N. Ponendo in ghiaccio tale soluzione, si è ottenuto un precipitato che, filtrato e seccato, ha dato 4,4 g del prodotto del titolo.

p.f. = 139-141°C (acetato di etile)

Analisi elementare	C	H	N	Cl
calcolati	57,04	7,36	5,12	12,95
trovati	57,11	7,48	5,06	12,79

^1H -NMR: s (1H) 10,48; dd (1H) 7,90; dt (1H) 7,54; d (1H) 7,04; t (1H) 6,96; m (2H) 4,69; m (2H) 3,54; q (2H) 3,25; q (2H) 3,21; t (6H) 1,29.

^{13}C -NMR: 168,18; 160,10; 135,87; 130,87; 119,58; 117,72;
113,60; 59,89; 49,27; 47,10 (2C); 8,72 (2C).

ESEMPIO 7

2-Metossi-benzoato di 2-amminoetile cloridrato

- A] Usando 9 g (0,054 moli) di 2-metossi-benzoato di metile (Beilstein, 10, suppl. 3, pag.109) seguendo sostanzialmente la metodica dell'Esempio 3,A], si sono ottenuti 7,4 g di N-(2'-idrossietil)-2-metossi-benzammide in forma di olio.
- B] Partendo da 2 g (0,01 moli) del composto ottenuto in A], e seguendo sostanzialmente la procedura dell'Esempio 1,A], si sono ottenuti 1,3 g di 2-(2'-metossifenil)-2-ossazolina cloridrato.
- C] Partendo da 1,3 g (0,005 moli) del prodotto ottenuto in B], e seguendo sostanzialmente la procedura dell'Esempio 1,B], si è ottenuto 1 g del prodotto del titolo.

p.f.= 195-197°C (metanolo).

Analisi elementare	C	H	N	Cl
calcolati	51,84	6,09	6,05	15,30
trovati	51,75	6,16	5,92	15,15

^1H -NMR: dd (1H) 7,90; dt (1H) 7,59; d (1H) 7,18; t (1H) 7,04; m (2H) 4,40; s (3H) 3,84; m (2H) 3,19.

^{13}C -NMR: 164,99; 158,89; 134,26; 131,76; 120,13; 119,42; 112,73; 61,36; 56,05; 37,99.

ArB

ESEMPIO 8

2-Acetil-benzoato di 2-amminoetile cloridrato

- A] Ad una soluzione di 5 g (0,026 moli) di cloruro di 2-acetil-benzoile (Arzneimittel-Forsch, 14(4), 324-8, 1964) in 100 ml di cloruro di metilene, a 0°C, sono stati aggiunti 3,6 ml (0,026 moli) di trietilammina, e quindi una soluzione di 4,9 g (0,026 moli) di N-carbobenzilossi-2-amminoetanolo in 100 ml di cloruro di metilene. Dopo 1 ora a 0°C, la miscela di reazione è stata portata a temperatura ambiente e lavata con acido cloridrico 1N, quindi con acqua. La fase organica è stata anidrificata su solfato di sodio ed evaporata a secchezza. Sono stati così ottenuti 9 g di 2-acetil-benzoato di 2-carbobenzilossi-amminoetile che sono stati usati come tali nel successivo passaggio di sintesi.
- B] Una soluzione di 7 g (0,02 moli) del prodotto ottenuto in A], in 14 ml di etere etilico/acido cloridrico 2N e 25 ml di acido acetico è stata idrogenata a temperatura ambiente in presenza di 700 mg di Pd/C. Terminato il consumo di idrogeno, la miscela di reazione è stata filtrata ed evaporata a secco. Per cristallizzazione del grezzo da metanolo/etere etilico, si sono ottenuti 1,42 g del prodotto del titolo.

p.f. = 104-105°C (metanolo/etere etilico)

Analisi elementare	C	H	N	Cl
calcolati	50,88	5,43	5,39	13,65
trovati	50,64	5,49	5,36	13,17
¹ H-NMR: dd (1H) 8,27; dt (1H) 7,72; t (1H) 7,43; d (1H) 7,26; m (2H) 4,43; m (2H) 3,19; s (3H) 2,30.				
¹³ C-NMR: 169,41; 163,58; 159,71; 134,88; 132,39; 126,34; 124,20; 122,48; 61,76; 37,88; 21,05.				

ESEMPIO 9

4-Metossi-salicilato di 2-amminoetile cloridrato

A] Partendo da 16,9 g di 4-metossi-salicilato di metile (J. Org. Chem., 23, 756, 1958) e 7 ml di 2-amminoetanolo, e seguendo in sostanza la procedura dell'Esempio 3,A], si sono ottenuti 9,5 g di N-(2'-idrossietil)-4-metossi-salicilammide.

p.f. = 92-94°C (n-esano).

¹H-NMR: s (1H) 13,08; t (1H) 8,65; d (1H) 7,82; dd (1H) 6,46; d (1H) 6,43; s (3H) 3,53; m (2H) 3,38.

¹³C-NMR: 169,52; 163,72; 162,68; 129,17; 108,17; 106,18; 101,38; 59,76; 55,56; 41,99.

B] Partendo da 3 g (0,014 moli) del prodotto ottenuto in A], e seguendo sostanzialmente la procedura dell'Esempio 1,A], si sono ottenuti 2,7 g di 2-(2'-idrossi-4'-metossifenil)-2-ossazolina cloridrato che sono stati usati come tali nel passaggio successivo.

p.f.= 141-143°C (cloroformio)

- C] Usando 2,7 g (0,011 moli) del composto ottenuto in in B], secondo, in sostanza, la metodica dell'Esempio 1,B], si sono ottenuti 1,7 g del prodotto del titolo.

p.f.= 199-200°C (acetato di etile)

Analisi elementare	C	H	N	Cl
calcolati	48,49	5,70	5,66	14,31
trovati	48,31	5,66	5,67	14,49

$^1\text{H-NMR}$: s (1H) 11,07; d (1H) 8,05; m (2H) 6,56÷6,52; m (2H) 4,50; s (3H) 3,82; m (2H) 3,24.

$^{13}\text{C-NMR}$: 168,93; 165,68; 163,04; 132,75; 107,51; 105,38; 101,04; 61,83; 55,94; 37,98.

ESEMPIO 10

2-Acetossi-benzoato di 2-idrossietile

- A] Seguendo la procedura descritta nella domanda di brevetto WO 92/01668 (Esempio 8), si sono ottenuti 5,7 g di 2-acetossi-benzoato di 2-nitroossietile.
- B] Una soluzione di 5 g (0,018 moli) del composto preparato in A], in 50 ml di metanolo, è stata idrogenata a pressione e temperatura ambiente, in presenza di 100 mg di Pd/C al 10%. Cessato il consumo di idrogeno, la miscela di reazione è stata filtrata ed evaporata a secchezza. Il grezzo ottenuto è stato purificato per cromatografia flash (eluente: cloruro di metilene/acetone

1/1), fornendo così 2,9 g del prodotto del titolo in forma di un olio.

Analisi elementare	C	H
calcolati	58,93	5,39
trovati	58,81	5,48
¹ H-NMR:	d (1H) 8,01; dt (1H) 7,70; t (1H) 7,43; d (1H) 7,25; m (2H) 4,25; q (2H) 3,39; s (3H) 2,31.	
¹³ C-NMR:	169,46; 164,45; 150,25; 134,48; 131,65; 126,45; 124,26; 123,48; 67,03; 59,21; 20,98.	

ESEMPIO 11

Salicilato di 2-idrossietile

Una soluzione di 1,4 g (0,006 moli) del prodotto dell'Esempio 10, in 25 ml di metanolo e 5 ml di acqua, è stata lasciata per 12 ore a temperatura ambiente in presenza di 0,127 g (0,002 moli) di imidazolo, quindi è stata evaporata a secco, ed il grezzo risultante, purificato su colonna di gel di silice (eluente: n-esano/acetato di etile 6/4) ha dato luogo a 0,91 g del prodotto del titolo in forma di olio.

Analisi elementare	C	H
calcolati	59,34	5,53
trovati	59,57	5,60
¹ H-NMR:	s (1H) 10,55; dd (1H) 7,89; dt (1H) 7,56; m (2H) 6,98; m (2H) 4,35; m (2H) 3,74.	
¹³ C-NMR:	169,26; 160,46; 136,00; 130,47; 119,63; 117,61;	

113,22; 67,26; 59,13.

ESEMPIO 12

5-Metossi-salicilato di 2-dietilamminoetile

Usando 3,1 g (0,07 moli) di cloruro di 5-metossi-salicile e 2,8 ml (0,021 moli) di 2-dietilamminoetanolo, seguendo sostanzialmente la procedura dell'Esempio 6, si sono ottenuti 760 mg del prodotto del titolo.

p.f. = 182-184°C (metanolo/etere etilico)

Analisi elementare	C	H	N	Cl
calcolati	55,35	7,30	4,61	11,67
trovati	55,39	7,44	4,52	11,52

¹H-NMR: s (1H) 10,05; d (1H) 7,37; dd (1H) 7,18; d (1H) 6,97; m (2H) 4,66; s (3H) 3,76; m (2H) 3,54; q (4H) 3,23; t (6H) 1,29.

¹³C-NMR: 167,98; 154,37; 151,85; 123,59; 118,83; 113,19; 60,01; 55,99; 49,28; 47,22 (2C); 8,47 (2C).

ESEMPIO 13

5-Fluoro-salicilato di 2-amminoetile cloridrato

A] Partendo da 4,9 g (0,028 moli) di 5-fluoro-salicilato di metile, e seguendo sostanzialmente la procedura riportata nell'Esempio 3,A], si sono ottenuti 5,31 g di N-(2'-idrossietil)-5-fluoro-salicilammide.

p.f. = 115-117°C (acetato di etile)

- B] Partendo da 1,7 g (0,008 moli) del prodotto di A], e seguendo in sostanza la procedura dell'Esempio 1,A], si sono ottenuti 1,57 g di 2-(5'-fluoro-2'-idrossifenil)-2-ossazolina cloridrato.
- C] Partendo da 1,52 g (0,007 moli) del prodotto di B], e procedendo sostanzialmente secondo la procedura dell'Esempio 1,B], si sono ottenuti 1,5 g del prodotto del titolo.

p.f.= 212-214°C (acetato di etile).

Analisi elementare	C	H	N	Cl
calcolati	45,87	4,70	5,94	15,05
trovati	45,81	4,70	5,95	14,86
¹ H-NMR:	s (1H) 10,30; dd (1H) 7,93; m (1H) 7,42; m (1H) 7,05; m (2H) 4,51; m (2H) 3,25.			
¹³ C-NMR:	167,42; 156,70; 154,79; 123,25; 119,14; 116,39; 113,58; 62,27; 37,86.			

ESEMPIO 14

3,5-Dicloro-salicilato di 2-amminoetile dicloridrato

- A] Usando 20,9 g (0,094 moli) di 3,5-dicloro-salicilato di metile, secondo la procedura dell'Esempio 3,A], si sono ottenuti 17,5 g di N-(2'-idrossietil)-3,5-dicloro-salicilammide.
- B] Partendo da 5 g (0,06 moli) del prodotto di A], e seguendo sostanzialmente la procedura dell'Esempio 1,A],

si sono avuti 1,1 g di 2-(3',5'-dicloro-2'-idrossifenil)-2-ossazolina cloridrato.

- C] Partendo da 0,83 g (0,003 moli) del prodotto ottenuto in B], e seguendo sostanzialmente la procedura dell'Esempio 1,B], si sono ottenuti 0,63 g del prodotto del titolo.

p.f. = 245-247°C (acetato di etile).

Analisi elementare	C	H	N	Cl
calcolati	37,73	3,52	4,89	37,20
trovati	37,83	3,52	5,05	37,01

¹H-NMR: s (1H) 10,94; d (1H) 8,16; d (1H) 7,93; m (2H) 4,56; m (2H) 3,27.

¹³C-NMR: 167,43; 154,91; 135,17; 129,22; 123,23; 122,70; 115,56; 62,97; 37,84.

ESEMPIO 15

4-Cloro-salicilato di 2-amminoetile cloridrato

- A] Partendo da 9,45 g (0,05 moli) di 4-cloro-salicilato di metile, e seguendo in sostanza la procedura dell'Esempio 3,A], sono stati ottenuti 6,23 g di N-(2'-idrossietil)-4-cloro-salicilammide.
- B] Partendo da 2 g (0,09 moli) del prodotto di A], e seguendo sostanzialmente la procedura dell'Esempio 1,A], si sono ottenuti 1,92 g di 2-(4'-cloro-2'-idrossifenil)-2-ossazolina cloridrato.

C] Partendo da 1,92 g (0,007 moli) del prodotto di B], e seguendo sostanzialmente la procedura dell'esempio 1,B], si sono ottenuti 1,6 g del prodotto del titolo.

p.f.= 198-201°C (acetato di etile).

Analisi elementare	C	H	N	Cl
calcolati	42,88	4,40	5,56	28,13
trovati	42,46	4,49	5,60	27,85

$^1\text{H-NMR}$: s (1H) 10,62; d (1H) 8,08; d (1H) 7,15; d (1H) 7,03; m (2H) 4,50; m (2H) 3,23.

$^{13}\text{C-NMR}$: 167,43; 160,79; 139,84; 133,04; 119,66; 117,36; 112,88; 62,05; 37,93.

Come già detto, i composti della presente invenzione sono attivi come antiaritmici, antianginosi ed antiischemici. L'attività dei composti è stata saggiata nel test dell'angina indotta da metacolina descritto da Sakai K. et al., Pharmacol. Met., 5, 325-336, 1981. Si è valutata sia la percentuale di inibizione dell'innalzamento dell'onda ST indotto da metacolina (0.8 $\mu\text{g/kg}$ i.v.), dietro somministrazione endovena dei composti dell'invenzione, sia la loro ED_{50} . I risultati sono esposti nella successiva Tabella 1.

DrB

TABELLA 1

Esempio	ED ₅₀ (μg/kg)	% Inibizione a 3 μg/kg		
		1 min.	10 min.	30 min.
2	43,2			
1	232			
3	0,8	81,8	95,5	70,5
6		41,7		37,5

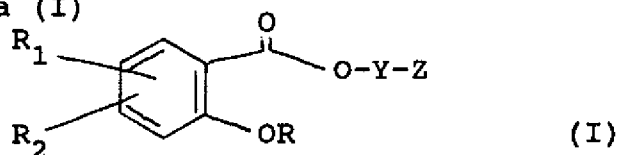
Il test sopra illustrato è stato ripetuto somministrando i composti dell'invenzione per os. I composti sono risultati avere ED₅₀ di da circa 100 a circa 0,01 mg/kg. In particolare, il composto dell'Esempio 3 ha mostrato una ED₅₀ per os di 0,01 mg/kg.

Oggetto della presente invenzione è altresì l'uso dei composti di formula (I) come agenti antischemici, antianginosi ed antiaritmici, con attinenza agli atti ed agli aspetti industrialmente applicabili di detto uso, inclusa la loro incorporazione in composizioni farmaceutiche. Esempi di tali composizioni farmaceutiche sono le compresse, i confetti, gli sciroppi e le fiale, queste ultime adatte sia per la somministrazione orale che per quella intramuscolare o endovenosa. Esse contengono il principio attivo da solo o in associazione con i comuni veicoli ed eccipienti farmaceuticamente accettabili.

I dosaggi di principio attivo usati per combattere gli attacchi anginosi e per curare le cardiopatie ischemiche possono variare entro ampi limiti a seconda della natura del composto impiegato, e sono scelti in modo da assicurare al paziente la più efficace copertura terapeutica nell'arco delle 24 ore. Ad esempio, si possono utilizzare dosi unitarie di da circa 0,01 a 1 mg da somministrarsi da una a quattro volte al giorno a seconda delle necessità del paziente (profilassi, terapia o attacco acuto).

RIVENDICAZIONI

1. Composti di formula (I)



dove Y rappresenta etilene, (C_3-C_6) alchilene lineare o ramificato o (C_5-C_7) cicloalchilene;

Z rappresenta un gruppo idrossi, (C_1-C_4) alcossi, (C_2-C_4) acilossi, oppure un gruppo amminico facoltativamente mono- o di (C_1-C_4) alchilato;

R rappresenta idrogeno, (C_1-C_4) alchile, (C_2-C_4) acile, oppure un gruppo $-COR_3$ dove R_3 è un radicale aromatico da 6 a 10 atomi di carbonio, o un eterociclo da 5 a 7 termini contenente un eteroatomo scelto tra O, N o S;

R_1 e R_2 rappresentano indipendentemente idrogeno, idrossi, (C_1-C_4) alchile lineare o ramificato, (C_1-C_4) -alcossi lineare o ramificato, idrossi- (C_1-C_4) alchile lineare o ramificato, alogeno, formile, trifluorometile, ciano;

e i loro sali con acidi farmaceuticamente accettabili.

2. Composti secondo la rivendicazione 1 dove Y rappresenta etilene; Z rappresenta un gruppo amminico facoltativamente mono- o di (C_1-C_4) alchilato; R rappresenta idrogeno, (C_1-C_4) alchile, (C_2-C_4) acile, o un gruppo $-COR_3$ dove R_3 è un radicale aromatico da 6 a 10 atomi di

carbonio, o un eterociclo da 5 a 7 termini contenente un eteroatomo scelto tra O, N o S; e R_1 e R_2 rappresentano indipendentemente idrogeno, idrossi, (C_{1-6}) alchile lineare o ramificato, (C_{1-4}) alcossi lineare o ramificato, idrossi- (C_{1-4}) alchile lineare o ramificato, alogeno, formile, trifluorometile, ciano; e i loro sali con acidi farmaceuticamente accettabili.

3. Un composto come definito nella rivendicazione 1 che è 5-metossi-salicilato di 2-amminoetile o un suo sale con acidi farmaceuticamente accettabili.
4. Uso dei composti secondo le rivendicazioni 1 e 2 come sostanze terapeuticamente attive.
5. Uso dei composti secondo le rivendicazioni 1 e 2 come sostanze attive nella terapia antiischemica, antianginosa ed antiaritmica.
6. Uso dei composti secondo la rivendicazione 1 per la preparazione di un medicamento utile nella terapia antiischemica, antianginosa ed antiaritmica.
7. Composizione farmaceutica contenente come principio attivo almeno un composto secondo la rivendicazione 1 in

associazione con opportuni eccipienti farmaceuticamente
accettabili.

ITALFARMACO S.p.A.

Diego Brocchetti
DIEGO BROCCHETTI

(Direttore Brevetti e Marchi)

