



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

UTBM

DOMANDA NUMERO	101980900000559
Data Deposito	02/05/1980
Data Pubblicazione	02/11/1981

Priorità	81225
Nazione Priorità	LU
Data Deposito Priorità	04-MAY-79

Titolo

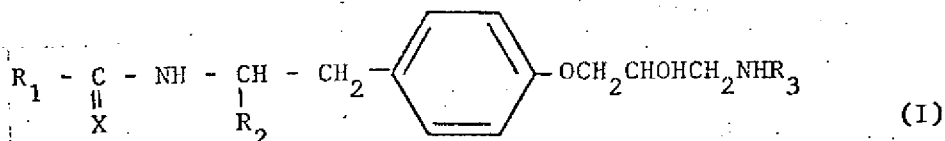
Derivati della feniletilammina, loro preparazione e loro impiego e anche composizioni che contengono questi derivati

**DOCUMENTAZIONE
RILEGATA**

D E S C R I Z I O N E

La presente invenzione ha per oggetto derivati di fenilettilammine e anche gli esteri e i sali di questi composti, loro procedimenti di preparazione, composizioni farmaceutiche che contengono almeno uno di questi derivati e anche il loro metodo di impiego.

I derivati secondo la presente invenzione corrispondono alla formula generale I



nella quale:

R_1 rappresenta un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} oppure C_{16} , un radicale cicloalchile C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 oppure C_8 , un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1 , C_2 , C_3 oppure C_4 sostituito con uno o parecchi gruppi fenili, con un gruppo fenossile, con un gruppo fenile oppure fenossile sostituito con uno o più atomi di alogeno come fluoro, cloro oppure bromo, con uno o più radicali alchili oppure alcossili lineari o ramificati C_1 , C_2 oppure C_3 ;

R_2 rappresenta idrogeno, un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1 , C_2 oppure C_3 ,

R_3 rappresenta un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} oppure C_{16} , un radicale cicloalchile C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 oppure C_8 , un radicale alchenile lineare oppure ramificato C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} oppure C_{12} , un radicale alchinile lineare oppure ramificato C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 oppure C_8 , un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1 , C_2 , C_3 oppure C_4 sostituito con un gruppo alchilcarbrossammidico lineare oppure ramificato, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 oppure C_6 eventualmente sostituito con un nucleo fenile o fenossile, con un gruppo cicloalchilcarbrossammidico C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 oppure C_8 , con uno o più gruppi fenili, con un gruppo fenossile, con un gruppo fenile oppure fenossile sostituito con uno o più atomi di alogeni come fluoro, cloro oppure bromo, con uno o più radicali alchilici o alcossilici, lineari oppure ramificati C_1 , C_2 oppure C_3 , con un gruppo metilendiossilico, con un gruppo carbrossammidico, $C=X$ rappresenta un aggruppamento CH_2 , un gruppo CO oppure un aggruppamento CHR_4 nel quale R_4 rappresenta un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1 , C_2 , C_3 oppure C_4 .

Secondo una forma di realizzazione preferita, la presente invenzione ha per oggetto composti di formula

I nella quale R_1 rappresenta un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1-C_{16} , un radicale cicloalchile C_3-C_8 , un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1-C_4 sostituito con uno oppure due gruppi fenili, con un gruppo fenossile, con un gruppo fenile oppure fenossile sostituito con un atomo di alogeno come fluoro, cloro oppure bromo, con un radicale alchile oppure alcossile lineare oppure ramificato C_1-C_3 ,

R_2 rappresenta idrogeno, un radicale lineare oppure ramificato C_1-C_3 ,

R_3 rappresenta un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1-C_{16} , un radicale cicloalchile C_3-C_{10} , un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1-C_4 sostituito con uno oppure con due gruppi fenili, con un gruppo fenossile, con un gruppo fenile oppure fenossile sostituito con uno o più atomi di alogeno come fluoro, cloro oppure bromo, con uno o più radicali alchili oppure alcossili lineari oppure ramificati C_1-C_3 , con un gruppo metilendiossile, con un gruppo carbossamidico,

$C=X$ rappresenta un aggruppamento CH_2 oppure un aggruppamento CHR_4 nel quale

R_4 rappresenta un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1-C_4 .

Una classe preferita di prodotti della presente invenzione è costituita da prodotti di formula I nella quale

R_1 rappresenta un radicale alchile lineare oppure ramificato C_7-C_{16} , un radicale cicloalchile C_3-C_8 , un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1-C_4 sostituito con parecchi gruppi fenili, con un gruppo fenossile, con un gruppo fenile oppure fenossile sostituito con un radicale alchile o alcossile lineare o ramificato C_1-C_3 ,

R_2 rappresenta idrogeno, un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1-C_3 ,

R_3 rappresenta un radicale alchile lineare oppure ramificato C_3-C_{10} , un radicale cicloalchile C_3-C_8 , un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1-C_4 , sostituito con un gruppo fenile, con un gruppo fenossile, con un gruppo fenile oppure fenossile sostituito con un atomo di alogeno come fluoro oppure cloro, con un radicale alchile oppure alcossile lineare o ramificato C_1-C_3 , con un gruppo metilendiossile,

$C=X$ rappresenta un aggruppamento CO.

Una classe particolare di prodotti della presente invenzione è costituita da prodotti di formula I nei quali

R_1 rappresenta un radicale alchile lineare oppure

ramificato C_7-C_{16} , un radicale cicloalchile C_5-C_6 ,

R_2 rappresenta idrogeno,

R_3 rappresenta un radicale alchile lineare oppure ramificato C_3-C_4 , un radicale alchile lineare oppure ramificato C_2-C_4 sostituito con un gruppo fenile oppure con un gruppo fenossile,

$C=X$ rappresenta un aggruppamento CO.

Un'altra classe preferita di prodotti della presente invenzione comprende i prodotti di formula I nei quali

R_1 rappresenta un radicale alchile lineare oppure ramificato C_5-C_{16} , un radicale cicloalchile C_5-C_6 , un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1-C_4 sostituito con un gruppo fenile, con un gruppo fenossile, con un gruppo fenile oppure fenossile sostituito con un atomo di alogeno come fluoro oppure cloro, con un radicale alchile oppure alcossile lineare oppure ramificato C_1-C_3 ,

R_2 rappresenta idrogeno, un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1-C_3 ,

R_3 rappresenta un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1-C_{12} , un radicale cicloalchile C_3-C_8 , un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1-C_4 sostituito con un gruppo fenile, con un gruppo fenossile, con un gruppo fenile oppure fenossile so-

stituito con un atomo di alogeno come fluoro oppure cloro, con un radicale alchile oppure alcossile lineare oppure ramificato C_1-C_3 , con un gruppo metilendiossile,

$C=X$ rappresenta un aggruppamento CH_2 oppure un aggruppamento CHR_4 nel quale

R_4 rappresenta un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1-C_4 .

Vantaggiosamente, i prodotti della presente invenzione corrispondono alla formula I nella quale

R_1 rappresenta un radicale alchile lineare oppure ramificato C_5-C_{12} , un radicale cicloalchile C_5-C_6 , un radicale alchile lineare oppure ramificato C_2-C_4 sostituito con un gruppo fenile oppure con un gruppo fenossile,

R_2 rappresenta idrogeno,

R_3 rappresenta un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1-C_{12} , un radicale cicloalchile C_3-C_8 , un radicale alchile lineare oppure ramificato C_2-C_4 sostituito con un gruppo fenile oppure con un gruppo fenossile,

$C=X$ rappresenta un aggruppamento CH_2 .

Esempi di derivati secondo la presente invenzione sono:

1- $\sqrt[4]{4-(2-n-ottilamminoetil)fenossi}$ -3-isopropilam-
mino-2-propanolo

1- $\sqrt[4]{4-(2-n-ottilamminoetil)fenossi}$ -3-t-butilammi-
no-2-propanolo

1-(4- $\sqrt[2]{2-(2-fenilettilammino)etil}$ fenossi)-3-isopro-
pilammino-2-propanolo

1- $\sqrt[4]{4-(2-n-ottilamminoetil)fenossi}$ -3-propilammino-2-
-propanolo

1- $\sqrt[4]{4-(2-n-ottilamminoetil)fenossi}$ -3-n-ottilammino-2-
-propanolo

1- $\sqrt[4]{4-(2-n-ottilamminoetil)fenossi}$ -3-(4-fenilbutil)am-
mino-2-propanolo

1- $\sqrt[4]{4-(2-n-ottanoilamminoetil)fenossi}$ -3-isopropilammino-
-2-propanolo

1- $\sqrt[4]{4-(2-n-ottanoilamminopropil)fenossi}$ -3-isopropilam-
mino-2-propanolo

1-(4- $\sqrt[2]{2-(2-nonilammino)etil}$ fenossi)-3-t-butilammino-
-2-propanolo

1- $\sqrt[4]{4-(2-n-ottilamminoetil)fenossi}$ -3(2-isobutirrammidoe-
til)-ammino-2-propanolo

1- $\sqrt[4]{4-(2-n-ottilamminoetil)fenossi}$ -3-(2-fenilacetammidoe-
til)ammino-2-propanolo

1- $\sqrt[4]{4-(2-n-ottilamminoetil)fenossi}$ -3-(2-ciclopentilam-
minoetil)ammino-2-propanolo.

Se i derivati secondo la formula I si presentano

sotto forma di sali di addizione con acidi, si può trasformarli, secondo procedimenti usuali, nella loro base libera oppure in sali con altri acidi.

I sali più comunemente impiegati sono sali di addizione di acidi, in particolare sali di addizione di acidi non tossici, impiegabili dal punto di vista farmaceutico, formati con acidi inorganici opportuni, per esempio con acido cloridrico, acido solforico oppure acido fosforico oppure con acidi organici opportuni, come acidi alifatici, cicloalifatici, aromatici, aril-alifatici oppure eterociclici, carbossilici oppure solfonici, per esempio gli acidi formico, acetico, propionico, succinico, glicolico, gluconico, lattico, malico, tartarico, citrico, ascorbico, glucuronico, maleico, fumarico, piruvico, aspargico, glutammico, benzoico, antranilico, idrossibenzoico, salicilico, fenilacetico, mandelico, embonico, metansolfonico, etansolfonico, pantotenico, toluensolfonico, solfanilico, cicloesilamminosolfonico, stearico, alginico, β -idrossipropionico, β -idrossibutirrico, ossalico, malonico, galattarico, galatturonico. Questi sali possono derivare da amminoacidi naturali oppure no come lisina, glicina, arginina, ornitina, asparagina, glutammina, alanina, valina, treonina, serina, leucina, cisteina, ecc..

Esteri opportuni di fenossipropanolammine della presente invenzione sono, per esempio, gli esteri derivati da acidi carbossilici alifatici che contengono fino a 20 atomi di carbonio, come l'acido acetico, palmitico, stearico oppure oleico, e gli esteri derivati da acidi carbossilici aromatici che contengono fino a 10 atomi di carbonio, come l'acido benzoico, e anche loro sali di addizione con acidi.

I composti di formula I possiedono almeno un atomo di carbonio asimmetrico ed esistono, dunque, sotto forma di isomeri ottici oppure di prodotti racemici; tutte queste forme fanno parte della presente invenzione.

Gli isomeri ottici possono venire ottenuti mediante separazione ottica dei prodotti racemici secondo procedimenti classici, per esempio, mediante formazione di sali diastereoisomeri per azione di acidi otticamente attivi, come gli acidi tartarico, diacetiltartarico, tartranilico, dibenzoiltartarico, ditoluoltartarico, e separazione della miscela di diastereoisomeri per esempio mediante cristallizzazione oppure mediante cromatografia, quindi liberazione delle basi otticamente attive partendo da questi sali. I composti otticamente attivi di formula I possono parimenti venire ottenuti impiegando prodot-

ti di partenza otticamente attivi. Gli isomeri ottici preferiti dei composti di formula I sono quelli che presentano la configurazione (S) a livello del carbonio portatore della funzione alcolica nella catena della ossipropanolammina.

In generale, i derivati secondo la presente invenzione sono dotati di attività sul sistema cardiovascolare, per esempio attività inibitrice della aggregazione delle piastrine, attività anti-ipertensione, β -bloccante, attività anestetica locale, attività antispastica, vasodilatatrice periferica, ipolipidemiante, anti trombotica, antiaritmica e/o attività sul sistema nervoso centrale, per esempio una attività tranquillante.

Queste proprietà consentono di considerare l'impiego dei prodotti della presente invenzione nella profilassi e nel trattamento della ipertensione e di affezioni cardiovascolari, come la aterosclerosi e la angina pectoris, l'infarto del miocardio e i disturbi del ritmo cardiaco.

Più in particolare, si è così scoperto che alcuni dei prodotti della presente invenzione erano dotati di un'attività del tutto particolare nei confronti dell'aggregazione delle piastrine. Certi prodotti inibiscono, in effetti, in vitro il fenomeno di aggrega-

zione delle piastrine provocato dal collagene e dal Thrombofax. Tuttavia, si osserva una differenza importante per ciò che riguarda la inibizione della aggregazione quando si impiega l'ADP come agente aggregante: mentre prodotti come la aspirina e il suloctidil inibiscono soltanto la seconda fase del fenomeno di aggregazione delle piastrine (reazione di rilascio), alcuni prodotti della presente invenzione sono capaci di inibire le due fasi della aggregazione.

Un effetto simile non viene osservato se non per la prostaciclina oppure per la adenosina.

Sempre come la prostaciclina, alcuni prodotti della presente invenzione sono in grado di disaggregare piastrine preventivamente aggregate con ADP, e ciò li distingue da altri agenti antiaggreganti come l'aspirina, la indometacina, il dipiridamolo e il suloctidil che sono tutti accertati completamente inattivi sotto questo punto di vista.

Per altro, si è scoperto che certi prodotti della presente invenzione sono dotati di un importante effetto di bloccaggio selettivo dei ricettori β_1 -adrenergici. I composti che hanno questo effetto selettivo hanno una maggiore specificità per i ricettori β -adrenergici cardiaci (β_1) che per i ricettori β -a

adrenergici dei vasi sanguigni periferici e dei muscoli bronchiali (β_2).

Questa cardioselettività consente di prevedere un impiego dei prodotti della presente invenzione nel caso di pazienti che soffrono di asma e di disturbi polmonari cronici e anche di pazienti che presentano insufficienze delle arterie periferiche. Inoltre, i prodotti della presente invenzione non hanno attività β mimetica (agonisti parziali) e non hanno effetti di membrana, a giudicare dall'assenza di modificazioni nella frequenza di contrazione delle orecchiette, in un senso oppure nell'altro.

Infine, si è osservato che prodotti della presente invenzione erano dotati contemporaneamente, di attività di bloccaggio dei ricettori β_1 -adrenergici e di una attività vasodilatatrice periferica importante.

Attualmente si sa che gli agenti vasodilatatori periferici incontrano un interesse crescente nel trattamento della ipertensione. Tuttavia sembrerebbe che questi agenti noti presentino effetti secondari indesiderabili, per esempio la tachicardia, che è allora necessario attenuare mediante somministrazione contemporanea di un agente β bloccante. Una molecola dotata contemporaneamente di proprietà β_1 bloccanti e vasodilatatrici periferiche presenta dunque un interesse te-

rapeutico certo.

In generale, si è scoperto che la natura del gruppo C=X dei composti di formula generale I influenza notevolmente l'attività biologica. Così si è osservato che un'importante attività di bloccaggio dei ricettori cardiaci β_1 in generale viene ottenuta per i composti nei quali il gruppo C=X è un gruppo C=O. Invece, un'importante attività inibitrice dell'aggregazione delle piastrine viene ottenuta generalmente per i composti nei quali il gruppo C=X è un gruppo CH_2 oppure è un gruppo CHR_4 .

La presente invenzione rivendica, parimenti, composizioni farmaceutiche che contengono, come ingrediente attivo, almeno un composto di formula generale I e/o uno dei suoi sali oppure uno dei suoi esteri con un eccipiente farmaceutico. Queste composizioni vengono presentate in modo da potere venire somministrate per via orale, per via rettale oppure per via parenterale.

Così, per esempio, le composizioni per la somministrazione per via orale possono essere liquide oppure solide e possono venire presentate sotto forma di compresse, capsule, granuli, polveri, sciroppi oppure sospensioni; tali composizioni comprendono gli additivi e gli eccipienti generalmente impiegati in farmacia

galenica, diluenti inerti, agenti di disaggregazione, agenti leganti e agenti lubrificanti, come lattosio, amido, talco, gelatina, acido stearico, acido silicico, stearato di magnesio, polivinilpirrolidone, fosfato di calcio, carbonato di calcio, ecc.

Tali formulazioni possono venire effettuate in modo da prolungare la disaggregazione e, per conseguenza, la durata di azione del principio attivo.

Le sospensioni acquose, le emulsioni e le soluzioni oleose vengono preparate in presenza di prodotti edulcoranti, come destrosio oppure glicerina, prodotti profumati, come la vanillina, per esempio, e possono anche contenere agenti addensanti, agenti bagnanti, agenti di conservazione.

Le emulsioni e le soluzioni oleose vengono preparate in un olio di origine vegetale oppure animale e possono contenere agenti emulsionanti, profumi, disperdenti, edulcoranti e antiossidanti. Per la somministrazione parenterale si impiega, come sostanza-veicolo, acqua sterile, una soluzione acquosa di polivinilpirrolidone, olio di arachide, oleato di etile, ecc.. Queste soluzioni iniettabili acquose oppure oleose possono contenere agenti addensanti, agenti bagnanti, disperdenti e gelificanti.

I composti secondo la presente invenzione vengo-

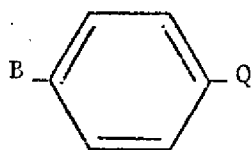
no preparati secondo i procedimenti che seguono, che fanno parte della presente invenzione e che vengono definiti qui di seguito.

Nel caso in cui questi procedimenti danno luogo alla produzione di nuovi composti intermedi, questi nuovi composti, così come i procedimenti che servono alla loro preparazione, fanno ugualmente parte della presente invenzione.

La sintesi della catena della ossipropanolammina può venire realizzata in una qualsiasi fase della elaborazione della parte fenetilamminica e anche la formazione della parte della fenetilammina può avvenire in una qualsiasi fase della sintesi della catena della ossipropanolammina.

A. Sintesi della catena della ossipropanolammina.

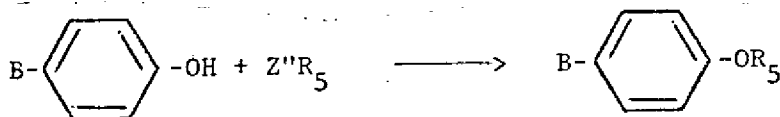
Si preparano vantaggiosamente i derivati di fenilettilammine, loro sali e loro esteri partendo da un composto che corrisponde alla formula II



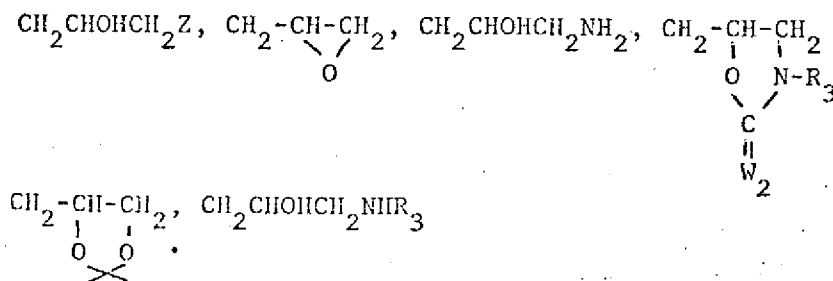
II

oppure eventualmente secondo il valore di Q, a partire da un sale di un composto che corrisponde a questa formula in cui Q rappresenta uno dei gruppi seguenti:

A.1. Secondo questa prima variante, un derivato fenolico III viene alchilato secondo lo schema:



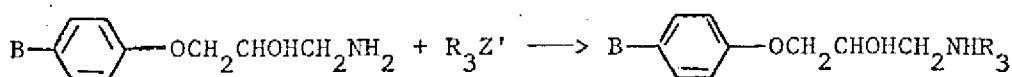
in cui Z'' rappresenta un atomo di alogeno, come cloro, bromo, iodio, oppure un gruppo che possa facilmente dar luogo a una reazione di sostituzione con una ammina, come per esempio i gruppi tosilici oppure mesilici, B ha il significato precedentemente definito, R₅ rappresenta uno dei gruppi:



In questo procedimento, si può effettuare la reazione preferibilmente impiegando un composto basico come agente di deidroalogenazione, in un solvente opportuno, a una temperatura compresa tra la temperatura ambiente e 200°C. Come esempio di solvente opportuno, si può citare un alcool inferiore come metanolo, etanolo oppure isopropanolo, un chetone come acetone, un etere come diossano, etere dietilico oppure etere dimetilico del dietilenglicol, un idrocarburo aromatico o alifatico come benzene, toluene oppure etere di petro

lio. Come esempi di composto basico, si possono citare idrossido di sodio, idrossido di potassio, carbonato di sodio, carbonato di potassio, metilato di sodio, idruro di sodio, amiduro di sodio, t-butilato di potassio, piridina, N-dimetilanilina e trietilammina.

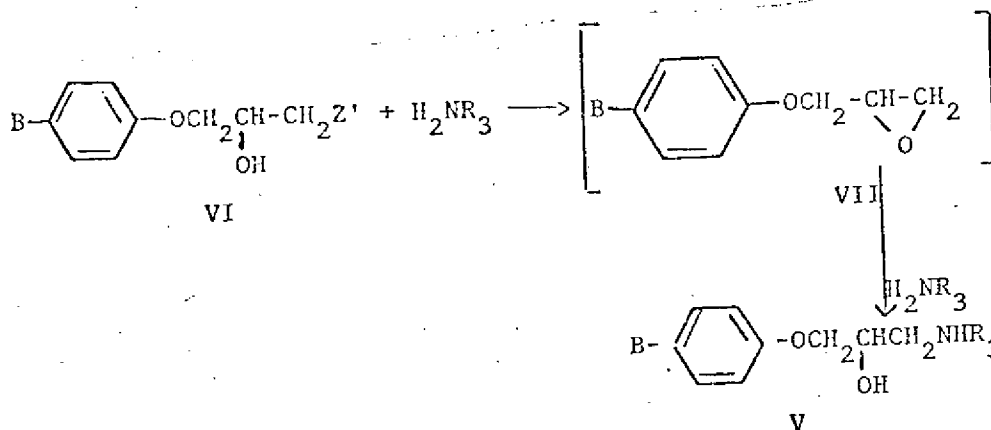
A.2. Secondo questa variante, una ammina IV viene alchilata in modo da ottenere il prodotto V.



in cui R_3 e B hanno il significato precedentemente definito e Z' corrisponde a Z senza tuttavia potere essere un gruppo amminico NH_2 . Si effettua la reazione vantaggiosamente in un solvente organico inerte come gli idrocarburi clorurati, per esempio cloroformio oppure diclorometano, idrocarburi aromatici oppure alifatici come benzene, toluene oppure anche acetonitrile e suoi eteri. La temperatura è compresa tra la temperatura ambiente e la temperatura di riflusso della miscela di reazione. La reazione può venire effettuata, vantaggiosamente, in presenza di una base organica come piridina, trietilammina oppure N-dimetilanilina oppure di una base minerale come idrossidi, carbonati e bicarbonati di metalli alcalini o di metalli alcalino-terrosi oppure in presenza di calce finemente pol-

verizzata.

Una variante di questo procedimento viene illustrata qui di seguito:

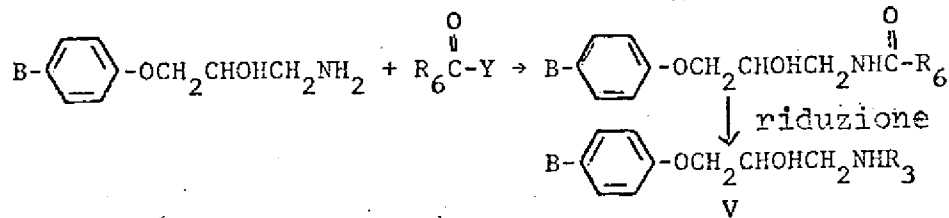


in cui R_3 , B e Z' hanno il significato definito precedentemente.

Si può constatare che la reazione indicata sopra e la reazione precedente sono due reazioni di alchilazione di una ammina primaria che porta ad ottenere una ammina secondaria. Naturalmente le condizioni in cui si opera per queste due reazioni sono completamente paragonabili.

Si deve notare che, talvolta, è più interessante formare quantitativamente l'ossirano VII trattando il composto VI con un agente basico come gli idrossidi di metalli alcalini oppure alcalino-terrosi oppure come gli alcoolati di metalli alcalini, quindi effettuare la reazione di questo ossirano con una ammina come è stato descritto sopra. Questa variante è l'oggetto del paragrafo A.6..

A.3. Secondo questo procedimento, una ammina primaria subisce una acilazione seguita da una riduzione per ottenere il composto V, secondo lo schema:

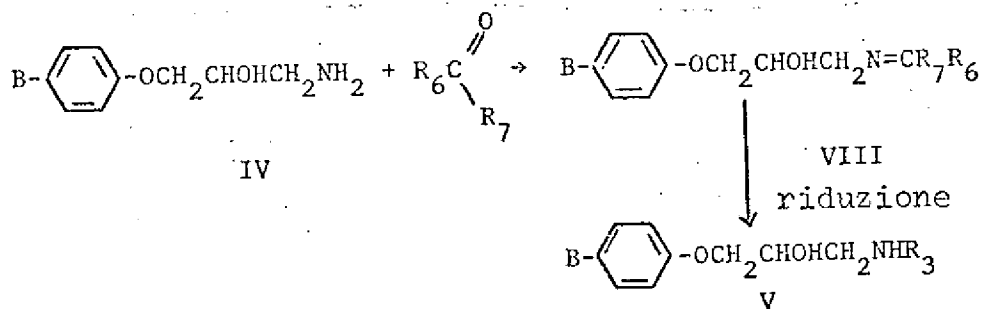


in cui R_3 e B hanno il significato precedentemente definito, R_6 è tale che $R_6\text{CH}_2$ rappresenta il radicale R_3 e Y rappresenta un alogeno come cloro oppure bromo oppure rappresenta un gruppo uscente come gli aggruppamenti tosilici, mesilici oppure acilossilici. La reazione decorre, vantaggiosamente, in un solvente organico inerte come gli idrocarburi clorurati per esempio cloroformio oppure diclorometano, gli idrocarburi aromatici oppure alifatici come benzene, toluene oppure eteri di petrolio, gli alcoli come metanolo e etanolo oppure anche acetonitrile e gli eteri. La temperatura è compresa tra la temperatura ambiente e la temperatura di riflusso della miscela di reazione. La reazione può venire effettuata, vantaggiosamente, in presenza di una base organica come piridina, trietilammina oppure N-dimetilanilina oppure in presenza di una base minerale come gli idrossidi, i carbonati e i bicarbonati di metalli alcalini oppure di metalli alcalino-

-terrosi e in presenza di calce finemente polverizzata.

La reazione termina con la riduzione della ammina ad ammina. Sono descritti numerosi procedimenti per effettuare una tale riduzione; si può citare, a titolo esemplificativo, la idrogenazione in presenza di nichel-Raney oppure in presenza di cromito di rame, in solventi inerti come gli alcoli inferiori come metano lo oppure etanolo oppure anche acido acetico, la riduzione con idruro di litio e alluminio negli eteri come etere dietilico, diossano oppure tetraidrofurano.

Se, nel procedimento descritto sopra, Y rappresenta idrogeno oppure un radicale alchile, il prodotto intermedio formatosi è allora una immina VIII che porta a ottenere, mediante riduzione, il composto V.



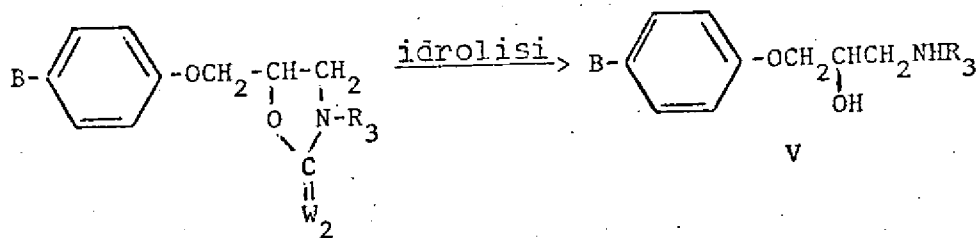
in cui R_3 , R_6 e B hanno il significato precedentemente indicato. R_7 rappresenta un radicale alchile $\text{C}_1\text{-C}_4$ tale che il radicale CH-R_7 sia compatibile con R_6

i valori definiti per R_3 .

Si effettua la reazione di condensazione in un solvente organico inerte, preferibilmente non miscibile con acqua come, principalmente, gli idrocarburi aromatici per esempio benzene, toluene e etere di petrolio, i solventi clorurati come tetracloruro di carbonio oppure cloroformio oppure gli eteri. La reazione decorre vantaggiosamente a una temperatura superiore alla temperatura ambiente. Si introduce nella miscela di reazione in modo tradizionale un catalizzatore acido come l'acido cloridrico, l'acido solforico e l'acido p-toluen-solfonico.

Si effettua la riduzione in presenza di idrogeno e di un catalizzatore di idrogenazione, come platino, ossido di platino oppure palladio su carbone in un solvente come metanolo, etanolo, acetato di etile oppure acido acetico glaciale e ciò a pressione ambiente e, più vantaggiosamente, a una pressione più elevata sia ancora con un idruro di un metallo alcalino come boroidruro di sodio in un solvente come metanolo oppure idruro di alluminio e di litio in un solvente come etere oppure tetraidrofurano.

A.4. Mediante questo procedimento nuovo, un ossazolidone IX oppure una ossazolidina X viene idrolizzato ottenendo propanolammina secondo lo schema:



in cui

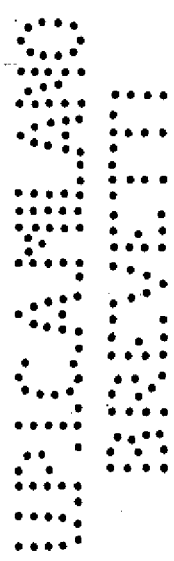
IX : C=W₂ rappresenta C=O

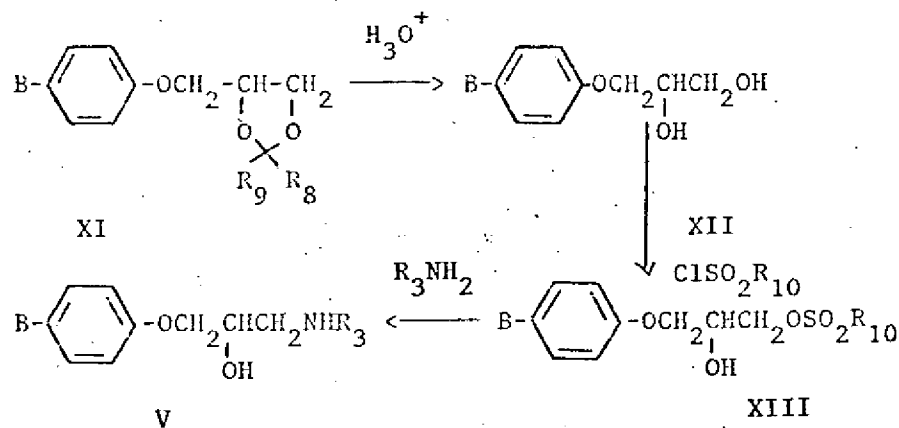
X : C=W₂ rappresenta CH₂

R₃ e B hanno il significato precedentemente definito.

La idrolisi di questi composti eterociclici viene effettuata in modo tradizionale in un mezzo acido acquoso. L'acido può essere minerale come per esempio, acido cloridrico, acido solforico, acido fosforico, oppure può essere organico come per esempio l'acido acetico. In certi casi, può essere vantaggioso, per accelerare la reazione, portare la temperatura della miscela di reazione dalla temperatura ambiente alla temperatura di riflusso.

A.5. Secondo questo modo di procedere la catena della ossipropanolammina viene elaborata partendo da un acetale oppure da un chetale di un glicol XI secondo la sequenza:





in cui

R_3 e B hanno il significato precedentemente definito, R_9 e R_8 , che possono essere identici oppure diversi, rappresentano idrogeno oppure un radicale alchile lineare o ramificato C_1-C_4 e R_{10} rappresenta un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1-C_4 oppure rappresenta un anello aromatico come un radicale fenile oppure un radicale tostile.

Il composto XI viene idrolizzato in mezzo acquoso acido.

L'acido può venire scelto tra gli acidi minerali come acido cloridrico, acido solforico, acido fosforico, oppure tra gli acidi organici come acido acetico oppure acido propionico. Può essere vantaggioso scaldare lievemente la miscela di reazione per effettuare oppure per portare a termine la reazione. Il diolo XII così ottenuto viene trattato con un cloruro di un acido solfonico in modo da trasformare l'ossidrile primario in un gruppo uscente. Questa reazione avviene in un

come clorobenzene, cloroformio oppure diclorometano.

In generale, si preferiscono solventi lievemente po-

lari per esempio acetone, metiletilchetone oppure me-

tilisobutilchetone. Inoltre può essere vantaggioso

impiegare una miscela di solventi noti, per esempio,

la miscela diossano-etanolo-acqua. La reazione avvie-

ne a una temperatura compresa tra la temperatura am-

biente e la temperatura di riflusso. La presenza di

una base favorisce un buon andamento della reazione.

Questa base può essere un carbonato di un metallo alca-

lino come carbonato di potassio o di sodio oppure una

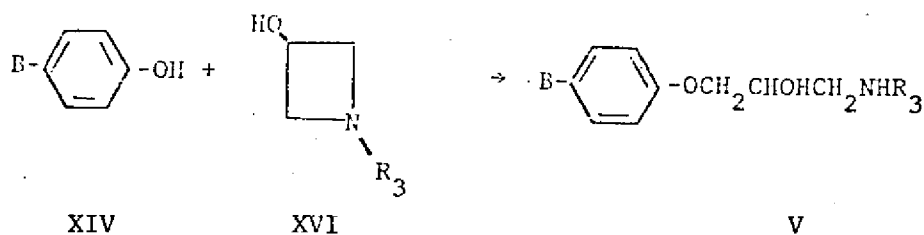
base organica.

La trasformazione dell'epossido VII in propanolam-
mina V sotto l'azione della ammina viene effettuata in
un solvente organico inerte come gli alcoli, per esem-
pio metanolo, etanolo, propanolo, butanolo, oppure come
gli idrocarburi aromatici o alifatici clorurati oppure
no, come benzene, toluene, etere di petrolio, clorofo-
mio, oppure come i chetoni per esempio acetone oppure
metiletilchetone. Si può parimenti effettuare questa
reazione senza solventi, in presenza di un eccesso di
ammina.

Detta reazione decorre ad una temperatura compre-
sa tra 0°C e la temperatura di riflusso.

A.7. Secondo questo modo di procedere, si fa reagire

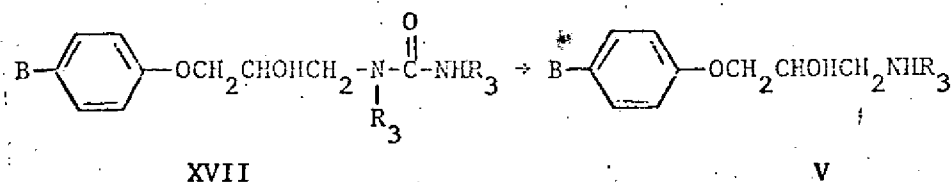
un azetidino XVI con un derivato fenolico XIV per ottenere la ossipropanolammina V.



in cui

R₃ e B hanno il significato precedentemente definito. Questa reazione decorre in presenza di acqua. Si può impiegare parimenti un cosolvente organico inerte. Vantaggiosamente, la miscela di reazione sarà basica. Usualmente, la base impiegata è un idrossido di un metallo alcalino, come idrossido di sodio oppure idrossido di potassio. La temperatura alla quale la reazione decorre è compresa tra 130°C e 250°C, preferibilmente è prossima a 150°C.

A.8. Secondo questo procedimento, una urea di formula XVII viene sottoposta a termolisi:



in cui

R₃ e B hanno i significati precedentemente definiti.

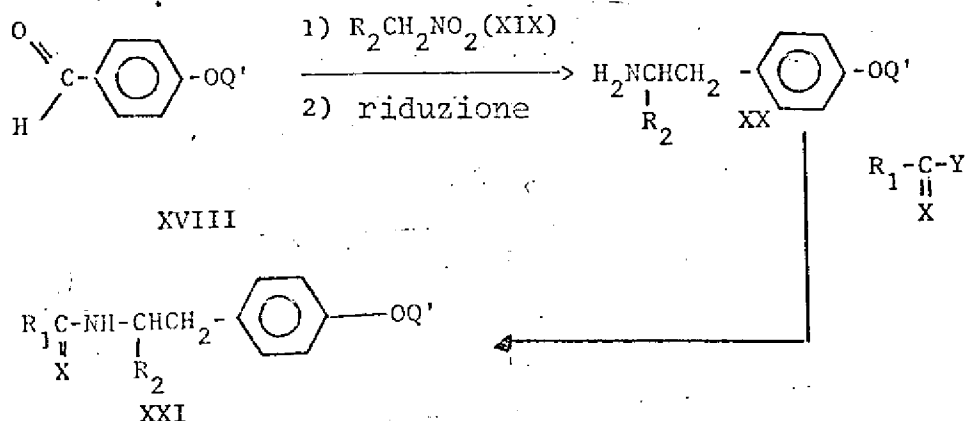
La reazione di termolisi viene effettuata sia

senza solvente (in fase pura), sia in solventi organici inerti aventi un punto di ebollizione molto elevato come la tetralina, la decalina oppure la ligroina. Si può effettuare la reazione a pressione normale oppure sotto vuoto. La termolisi della urea si effettua a temperature dell'ordine di grandezza di 200°C.

B. Sintesi della catena alchilamminica oppure alchilammidica.

B.1. Secondo un primo modo di procedere, si fa condensare un derivato della p-idrossibenzaldeide XVIII con un composto nitrato XIX successivamente ridotto a ammina XX che viene quindi alchilata oppure acilata in modo da ottenere il derivato XXI.

La sequenza di reazioni viene illustrata dallo schema indicato qui di seguito.



in cui

R_1 , R_2 e X hanno il significato precedentemente definito, Q' rappresenta la catena della propanolamina, questa medesima catena in una qualsiasi fase della sua elaborazione, rappresenta idrogeno oppure un gruppo

protettore della funzione fenolica per esempio un gruppo benzile, un gruppo tetraidropiranicile, un gruppo tetraidrofuranile, un gruppo alchiltiometile, un gruppo alcossimetile, un gruppo acile, un gruppo benzoile, un gruppo alchile C_1-C_4 oppure alchenile C_2-C_4 lineare oppure ramificato, un gruppo trialchilsilile ... ; Y rappresenta idrogeno, un atomo di alogeno come cloro oppure bromo oppure un gruppo che dà luogo facilmente a reazioni di sostituzione come i gruppi tosile, mesile, acilossile ... , un radicale alchile R_4 come definito precedentemente, un aggruppamento ossidrilico oppure un radicale alchilossile.

La reazione tra l'aldeide XVIII e il derivato nitrato XIX può venire effettuata in un solvente organico inerte come gli alcoli per esempio metanolo, etanolo, propanolo, acidi oppure loro derivati come acido acetico oppure anidride acetica. Vantaggiosamente, il derivato nitrato serve come solvente e, allora, viene impiegato in notevole eccesso. In generale, si effettua la reazione ad una temperatura compresa tra $-20^{\circ}C$ e $150^{\circ}C$. Si effettua questa reazione di condensazione vantaggiosamente in presenza di una base. Questa base può essere un idrossido di un metallo alcalino oppure alcalino-terroso come idrossido di sodio oppure idrossido di potassio, un sale di un acido organico come

acetato di sodio, un carbonato come carbonato di sodio o di potassio, oppure ancora una ammina come trietilammina, piridina oppure N-dimetilanilina. Alla fine della reazione, una idrolisi acida consente di ottenere un derivato nitroetilenico che viene ridotto ad ammina satura.

La riduzione viene effettuata con agenti riducenti classici come idrogeno in presenza di un catalizzatore appartenente alla classe dei metalli di transizione (e anche loro ossidi e loro solfuri), idruri complessi come il boroidruro di sodio. Vantaggiosamente, l'agente riducente è idruro di litio e di alluminio. Si effettua questa reazione in un solvente organico inerte come gli eteri per esempio etere dietilico, tetraidrofurano, diossano, in idrocarburi aromatici o alifatici come benzene, toluene oppure etere di petrolio. Si può parimenti impiegare una miscela di solventi. Si effettua la reazione a una temperatura compresa tra 0°C e la temperatura di riflusso del solvente. La trasformazione dell'ammina primaria XX in ammina secondaria XXI può venire effettuata adottando parecchi procedimenti in funzione della natura di Y.

B.1.a. Y rappresenta un atomo di alogeno oppure un aggruppamento che dà luogo facilmente a reazioni di sostituzione e C=X rappresenta un aggruppamento meti

lenico oppure un aggruppamento CHR_4 come definito precedentemente.

Si può effettuare la reazione in un solvente organico come cloroformio, diclorometano, in un alcool come metanolo oppure etanolo, in un idrocarburo saturo o aromatico come etere di petrolio, benzene, toluene. La reazione decorre sia a temperatura ambiente, sia ad una temperatura compresa tra 0°C e la temperatura di riflusso del solvente.

Vantaggiosamente, si può effettuare la reazione in presenza di una base organica come trietilammina, piridina oppure N-dimetilanilina, oppure in presenza di una base minerale come idrossidi, carbonati e bicarbonati di metalli alcalini oppure di metalli alcalino-terrosi oppure in presenza di calce finemente polverizzata.

B.1.b. Y rappresenta un atomo di alogeno, un aggruppamento ossidrile, un radicale alcossile oppure acilossile e $\text{C}=\text{X}$ rappresenta un aggruppamento carbonile.

La acilazione della ammina primaria XX porta a ottenere una amide XXI (in cui $\text{X}=\text{O}$) che può venire eventualmente ridotta ad ammina secondaria XXI (in cui $\text{C}=\text{X}$ rappresenta CH_2).

La reazione di acilazione decorre in condizioni confrontabili a quelle della reazione di alchilazione

della ammina descritta sopra. Si può effettuare eventualmente la riduzione della ammido ad ammina secondo numerosi procedimenti, per esempio, idrogenazione in presenza di nichel-Raney oppure in presenza di cromite di rame in solventi inerti come alcoli inferiori per esempio metanolo oppure etanolo, oppure anche in acido acetico, si può effettuare la riduzione con idruro di litio e alluminio in eteri come etere dietilico, tetraidrofurano oppure diossano, oppure usando diborano in tetraidrofurano.

B.1.c. Y rappresenta idrogeno oppure un aggruppamento alchile R_4 e C=X rappresenta un aggruppamento carbonile.

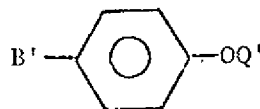
La condensazione tra l'ammina XX e il derivato carbonilato viene effettuata in modo tradizionale in un solvente organico inerte, preferibilmente non miscibile con acqua come benzene oppure toluene. Vantaggiosamente, la reazione viene catalizzata da un acido organico o da un acido minerale. L'acido p-toluensolfonico viene impiegato molto comunemente per effettuare questa funzione catalitica. La immina così ottenuta viene ridotta ad ammina in modo tradizionale.

Si effettua la riduzione in presenza di idrogeno e di un catalizzatore di idrogenazione, come platino, ossido di platino oppure palladio su carbone, in un solvente come metanolo, etanolo, acetato di etile oppure acido acetico glaciale, a pressione normale e,

più vantaggiosamente, a pressione più elevata, oppure anche con un idruro di un metallo alcalino come boroidruro di sodio in un solvente come metanolo oppure con idruro di alluminio e di litio in un solvente come etere oppure tetraidrofurano. Naturalmente, il metodo di riduzione della immina verrà scelto in modo da conservare intatte le altre funzioni presenti nella molecola.

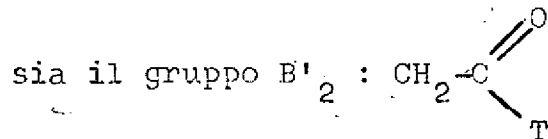
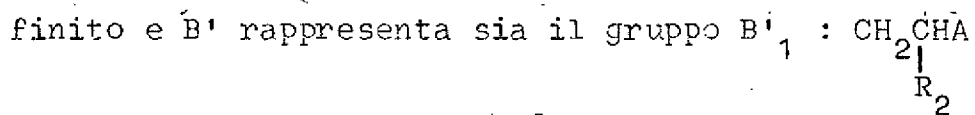
Se Q' rappresenta un gruppo protettore della funzione fenolica, la sequenza di reazioni indicata sopra termina con una fase di deprotezione secondo i procedimenti usuali per il gruppo protettore scelto.

B.2. Secondo un secondo modo di procedere, si preparano i derivati di formula generale I partendo da un derivato di formula generale XXII.



XXII

nella quale Q' ha il significato precedentemente definito e B' rappresenta sia il gruppo B'₁ :



nelle quali R₁ ha il valore precedentemente indicato,

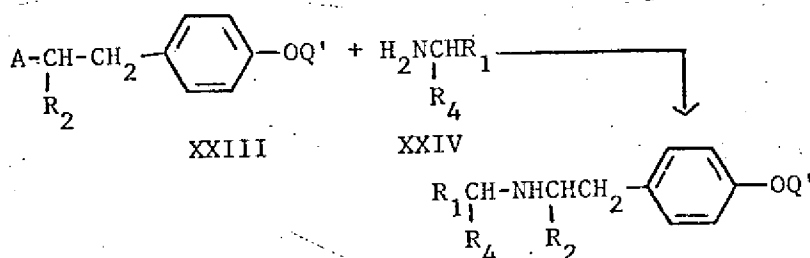
A rappresenta un atomo di alogeno come cloro oppure

bromo oppure un gruppo che può dare facilmente

luogo a una reazione di sostituzione, per esempio, un gruppo tosile oppure mesile. T rappresenta un aggruppamento ossidrilico, un alogeno come cloro e bromo, un radicale alchile R_2 oppure un aggruppamento alcossile oppure acilossile C_1-C_4 .

B.2.a. In questo procedimento si impiega un composto aromatico la cui catena alchilica porta un sostituente che dà luogo facilmente a una reazione di sostituzione

XXIII e una ammina primaria XXIV:



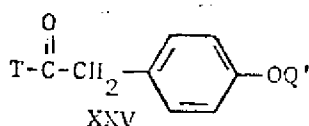
in cui

A, R_1 , R_2 , R_4 e Q' hanno il significato precedentemente indicato.

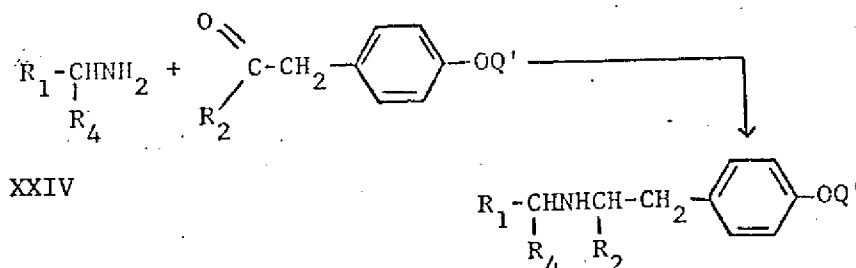
Questa reazione è una reazione di alchilazione di una ammina primaria e costituisce una variante del procedimento B.1.a. . E' naturale che le condizioni di operazione descritte per i procedimenti di base possono venire adottate con successo per la realizzazione del presente procedimento.

B.2.b. Secondo questo procedimento, il reattivo può venire rappresentato dalla formula XXV; diverse varianti, a seconda della natura di T, portano ad otte-

nere il composto XXI.



B.2.b.1. T rappresenta il radicale R_2 . In questo caso, si procede alla alchilazione riducente della ammina XXIV secondo lo schema:

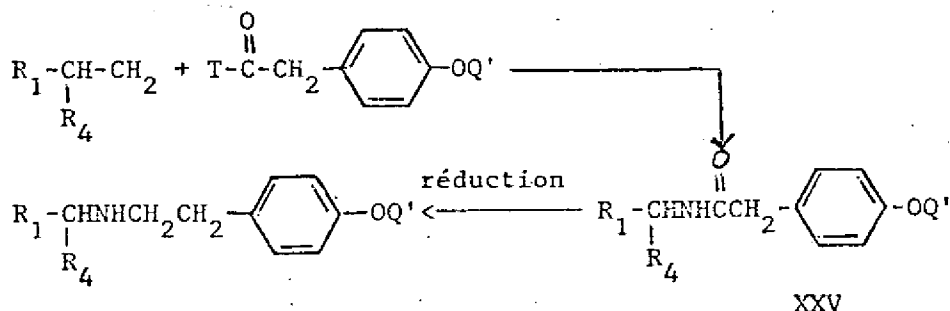


in cui

R_1 , R_2 , R_4 e Q' hanno il significato precedentemente definito.

Questa alchilazione riducente decorre nelle condizioni di operazione descritte nel procedimento B.1.c. .

B.2.b.2. T rappresenta un aggruppamento ossidrile, un alogeno come cloro oppure bromo, un aggruppamento al_cossile oppure acilossile. Questi reattivi, in presenza della ammina, formano una ammido XXV che viene ridotta ad ammina:



Una tale sequenza di reazioni è già stata descritta nel paragrafo B.1.b. . Naturalmente le condizioni di operazione descritte in questo paragrafo sono applicabili alla presente sequenza di reazioni.

Qui di seguito vengono riportati esempi dettagliati di preparazione di alcuni derivati di fenilettilammine secondo la presente invenzione. Questi esempi hanno soprattutto per scopo di illustrare maggiormente le caratteristiche particolari del procedimento secondo la presente invenzione.

ESEMPIO N° 1.

1-[4-(2-n-ottanoilamminoetil)fenossi]-3-isopropilammino-2-propanolo.

1-[4-(2-n-ottilamminoetil)fenossi]-3-isopropilammino-2-propanolo.

a) A 18 g di p-benzilossifenilettilammina, 15 ml di trietilammina e 250 ml di cloroformio si aggiungono, poco a poco, sotto agitazione 15 g di cloruro dell'acido ottanoico.

Terminata l'aggiunta, la miscela viene sottoposta ad agitazione ancora per 3-4 ore, quindi si evapora il solvente sotto vuoto, si diluisce il residuo con acqua e si estrae con cloroformio. La fase organica viene anidrificata, filtrata ed evaporata. Si ottengono così 25 g di N-ottanoil-p-benzilossifenilettilammina.

Resa: 90% PF (°C): 123-124.

b) 25 g del prodotto precedente, 500 ml di etanolo, 2,5 g di Pd/C al 10% e 2 ml di HCl concentrato vengono idrogenati a 25°C durante 2 ore. Dopo filtrazione del catalizzatore, si evapora il solvente sotto vuoto e si fa solidificare il residuo mediante aggiunta di etere di petrolio. Si ottengono così 17 g di N-ottanoil-1-p-idrossifenilettilammina.

Resa: 90% PF (°C): 60-63.

c) Una soluzione contenente 19 g del prodotto precedente, 95 ml di etanolo e 2,88 g di NaOH viene aggiunta, poco a poco, ad una soluzione contenente 20 g di epiclo ridrina, 80 ml di diossano e 20 ml di acqua e la temperatura è portata a 75°C.

Terminata l'aggiunta (circa 1 ora), questa temperatura viene mantenuta durante 5 minuti quindi la soluzione viene raffreddata, filtrata e evaporata a secco.

Il residuo viene estratto con cloroformio e la fase organica viene lavata con NaOH al 10%, con acqua, quindi viene evaporata.

Il residuo solido viene anidrificato e si ottengono così 20 g di N-ottanoil-4-(2,3-epossipropossi)fenilettilammina.

Resa: 85% PF (°C): 113-114.

d) 10 g del prodotto precedente, 50 ml di etanolo e 15 g di isopropilammina vengono portati a riflusso durante 5 ore. Dopo raffreddamento, si evapora il solvente e l'ammina in eccesso sotto vuoto e si fa solidificare il residuo mediante aggiunta di pentano. Si effettua la ricristallizzazione in una miscela di acetone e di etere e si ottengono così 9 g di 1-[4-(2-N-ottanoilamminoetil)fenossi]-3-isopropilammino-2-propanolo.

Resa: 76% PF (°C): 108-110.

e) 1,5 g del prodotto precedente sciolto in 10 ml di tetraidrofurano (THF) vengono aggiunti, poco a poco, ad una soluzione di diborano in THF e la miscela viene portata a 40-50°C nel corso di 3 ore.

Dopo raffreddamento, si aggiungono a poco a poco 10 ml di acqua e si evapora la soluzione a secco sotto vuoto.

Il residuo viene ripreso con etere e si fa passare una corrente di HCl anidro nella soluzione. Il precipitato viene filtrato e viene essiccato e si ottengono così 1,1 g di 1-[4-(2-n-ottilamminoetil)fenossi]-3-isopropilammino-2-propanolo (dicloridrato).

Resa: 60% PF (°C): 236-240 (con decomposizione).

Analisi centesimale:	C	H	N
% calcolato	60,39	9,67	6,40
% trovato	60,15	10,25	6,40

ESEMPIO 2.

1- $\sqrt{4}$ -(2-n-ottanoilamminoetil)fenossi $\sqrt{3}$ -n-ottilammino-2-propanolo.

1- $\sqrt{4}$ -(2-n-ottilamminoetil)fenossi $\sqrt{3}$ -n-ottilammino-2-propanolo.

a) 20 g di N-ottanoil-4-(2,3-epossipropossi)feniletilammina, 250 ml di etanolo e 20,4 g di n-ottilammina vengono portati a riflusso durante 4 ore. Dopo raffreddamento, si evapora il solvente e l'ammina in eccesso sotto vuoto. Il residuo oleoso viene solidificato mediante aggiunta di n-pentano e viene ricristallizzato da acetone. Si ottengono così 16,5 g di 1- $\sqrt{4}$ -(2-n-ottanoilamminoetil)fenossi $\sqrt{3}$ -n-ottilammino-2-propanolo.

Resa: 58% PF (°C):111-112.

b) 10,4 g del prodotto precedente sciolto in 120 ml di THF vengono aggiunti poco a poco ad una soluzione di 200 ml di diborano in THF (1 M). Si mantiene la temperatura a 10-15°C durante l'aggiunta quindi si riscalda a 40-50°C durante 4 ore. Dopo raffreddamento, si aggiungono poco a poco 300 ml di acqua e si concentra la soluzione sotto vuoto. Si diluisce il residuo con cloroformio, si lava con acqua e si anidrifica su MgSO₄. Dopo filtrazione e evaporazione del solvente sotto vuoto, si diluisce il residuo con

una miscela di metanolo e di cloroformio e si acidifica con una soluzione di etere saturata in HCl. Il precipitato così ottenuto viene filtrato e viene ricristallizzato da metanolo. Si ottengono così 8,3 g di 1-(4-(2-(2-n-ottilamminoetil)fenossi)-3-n-ottilammino-2-propanolo (bicloridrato).

Resa: 72% PF (°C): 325 (con decomposizione).

Analisi centesimale:	C	H	N
% calcolato	63,88	10,32	5,52
% trovato	63,93	10,14	5,27

ESEMPIO N° 3.

1-(4-(2-(2-fenacetil)amminoetil)fenossi)-3-isopropilammino-2-propanolo.

1-(4-(2-(2-fenilettil)amminoetil)fenossi)-3-isopropilammino-2-propanolo.

a) A 13,5 g di p-benzilossifenilettilammina, 11,5 ml di trietilammina e 250 ml di cloroformio, si aggiungono, poco a poco, sotto agitazione, 11,5 g di cloruro di fenacetile. Terminata l'aggiunta, la miscela viene sottoposta ad agitazione ancora per 4 ore, quindi si evapora il solvente sotto vuoto, si diluisce il residuo con acqua e si estrae con cloroformio. La fase organica viene anidrificata, filtrata e evaporata. Si ottengono così 17 g di N-fenacetil-p-benzilossifenilettilammina.

Resa: 85% PF (°C): 114-115.

b) 19 g del prodotto precedente, 500 ml di etanolo, 2 g di Pd/C al 10% e 1 ml di HCl concentrato vengono idrogenati (0,3447 MPa) a 25°C durante 2 ore. Dopo filtrazione del catalizzatore, si evapora il solvente sotto vuoto e si fa solidificare il residuo mediante aggiunta di etere. Si ottengono così 12 g di N-fenacetil-p-idrossifenilettilammina.

Resa: 80% PF (°C): 105-110.

c) Una soluzione contenente 12 g del prodotto precedente, 62 ml di etanolo e 1,88 g di NaOH viene aggiunta, poco a poco, ad una soluzione contenente 13 g di epicloridrina, 53 ml di diossano e 13 ml di acqua e viene portata a 75°C. Terminata l'aggiunta, questa temperatura viene mantenuta durante 10 minuti, quindi la soluzione viene raffreddata, viene filtrata e viene evaporata a secco sotto vuoto. Il residuo viene estratto con cloroformio e la fase organica viene lavata con NaOH al 10%, con acqua, quindi viene evaporata. Si ottengono così 10 g di N-fenacetil-4-(2,3-epossipropossi)fenilettilammina la cui omogeneità viene verificata in CCM e la cui struttura viene verificata mediante risonanza magnetica nucleare (RMN).

d) 10 g del prodotto precedente, 50 ml di etanolo e 15 g di isopropilammina vengono portati a riflusso du-

rante 5 ore. Dopo raffreddamento, si evapora il solvente e l'ammina in eccesso sotto vuoto e si fa solidificare il residuo mediante aggiunta di pentano. Il prodotto solido viene lavato con etere, viene filtrato e viene essiccato sotto vuoto. Si ottengono così 12 g di 1-(4-[2-(fenacetil)-amminoetil]fenossi)-3-isopropilammino-2-propanolo.

Resa: 90% PF (°C): 100.

e) 8 g del prodotto precedente sciolto in 60 ml di THF anidro vengono aggiunti, poco a poco, ad una soluzione di diborano in THF (1 M). Terminata l'aggiunta, si porta la miscela a 40-50°C nel corso di 3 ore. Dopo raffreddamento, si aggiungono poco a poco 200 ml di acqua, si estrae con cloroformio, si anidrifica su $MgSO_4$, si filtra e si evapora. Il residuo viene ripreso con una miscela di metanolo e di etere nella quale si fa passare una corrente di HCl gassoso anidro. Il precipitato ottenuto viene filtrato e viene ricristallizzato in una miscela di metanolo e acetone. Si ottengono così 6 g di 1-(4-[2-(2-feniletil)amminoetil]fenossi)-3-isopropilammino-2-propanolo (bicloridrato).

Resa: 60% PF (°C): 225-227.

Analisi centesimale:	C	H	N
% calcolato	61,50	7,98	6,50
% trovato	61,22	7,89	6,25

ESEMPIO N° 4.

1- \int 4-(2-n-ottanoilamminoetil)fenossi \int -3-(4-fenilbutilammino)-2-propanolo.

1- \int 4-(2-n-ottilamminoetil)fenossi \int -3-(4-fenilbutilammino)-2-propanolo.

a- 20 g di N-ottanoil-4-(2,3-epossipropossi)feniletilammina, 250 ml di etanolo e 22,4 g di 4-fenilbutilammina vengono portati a riflusso nel corso di 4 ore. Do-

po raffreddamento, si evapora il solvente e l'ammina in eccesso sotto vuoto. Il residuo oleoso ottenuto viene solidificato mediante aggiunta di n-pentano, quindi viene fatto passare su una colonna di gel di silice (eluizione con una miscela metanolo/cloroformio 1/5).

Dopo evaporazione del solvente di eluizione, il prodotto solido viene ricristallizzato in acetone. Si ottengono così 18,4 g di 1- \int 4-(2-n-ottanoilamminoetil)fenossi \int -3-(4-fenilbutilammino)-2-propanolo.

Resa: 62% PF (°C): 107-108.

b) 10 g del prodotto precedente sono sciolti in 100 ml di THF anidro vengono aggiunti poco a poco ad una soluzione di diborano in THF (1 M). Terminata l'aggiunta, si riscalda la miscela a 40-50°C nel corso di 4 ore e la si tratta secondo il metodo descritto precedentemente. Alla fine si ottengono, dopo ricristallizzazione da metanolo, 5 g di 1- \int 4-(2-n-ottilamminoetil)fe

nossi \int -3-(4-fenilbutilammino)-2-propanolo.

Resa: 47% PF (°C): 308-310 (con decomposizione).

Analisi centesimale:	C	H	N
% calcolato	66,01	9,17	5,31
% trovato	66,15	8,95	5,10

ESEMPIO N° 5.

1-(4- \int 2-(4-fenilbutilammino)etil \int fenossi)-3-n-butilammino-2-propanolo.

a) 28,1 g di N-(4-fenilbutil)-4'-idrossifenilacetamide vengono sciolti in 200 ml di etanolo contenenti 8 g di idrossido di sodio. Si fa bollire a riflusso durante 1 ora.

b) Si mescolano 30 g di epicloridrina, 100 ml di diossano e 25 ml di acqua. Si riscalda a 75°C quindi si aggiunge la soluzione ottenuta sopra. Si pone sotto riflusso per 1 ora quindi si raffredda la soluzione, la si filtra e la si evapora a secco sotto vuoto.

c) Il residuo ottenuto sopra viene sciolto in 200 ml di etanolo, viene trattato con 7,5 ml di n-butilammina e viene posto sotto riflusso durante 8 ore. Si evapora il solvente sotto vuoto e anche l'ammina in eccesso e si fa solidificare il residuo mediante aggiunta di pentano. Il prodotto solido viene lavato con etere, viene filtrato e viene essiccato sotto vuoto. Si ottiene così la N-(4-fenilbutil)-4'-(3-n-butil-ammino-2-idros

sipropossi)-fenilacetammide.

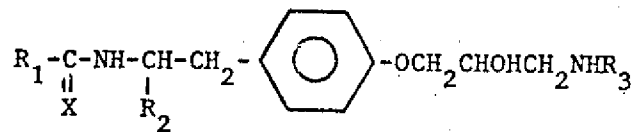
d) 4 g del prodotto precedentemente sciolti in 50 ml di THF anidro vengono aggiunti poco a poco ad una soluzione di diborano in THF (1 M). Terminata l'aggiunta, la miscela viene portata a 40-50°C durante 3 ore. Dopo raffreddamento, si aggiungono poco a poco 220 ml di acqua, si estrae con cloroformio, si acidifica su $MgSO_4$, si filtra e si evapora. Il residuo viene ripreso con una miscela di metanolo e di etere nella quale si fa passare una corrente di HCl gassoso anidro. Il precipitato ottenuto viene filtrato e viene ricristallizzato da una miscela di metanolo e acetone. Si ottiene così il 1-(4-[2-(4-fenilbutilammino)etil]fenossi)-3-n-butilammino-2-propanolo.

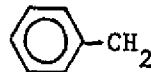



Resa: 62%.

Analisi centesimale:	C	H	N
% calcolato	75,18	9,52	7,01
% trovato	75,03	9,70	6,85

La Tabella I che segue raggruppa i derivati degli esempi precedentemente riportati e anche altri derivati della presente invenzione preparati secondo il procedimento indicato sopra.

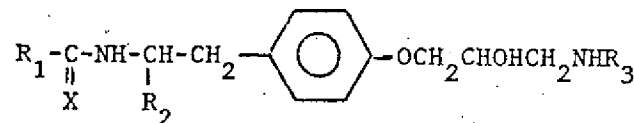
TABELLA I



N°	R ₁	C=X	R ₂	R ₃	PF(°C) (3)
1	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	isoC ₃ H ₇	235-240 (MeOH-etero) (1)
2	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	tC ₄ H ₉	167-169 (MeOH-etero) (1)
3	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₂	H	isoC ₃ H ₇	251-255 (MeOH-acetone) (1)
4		CH ₂	H	isoC ₃ H ₇	225-227 (MeOH-acetone) (1)
5	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	isoC ₃ H ₇	114-115 (acetone)
6	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	nC ₃ H ₇	314-316 (MeOH) (1)
7	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	nC ₈ H ₁₇	325-326 (MeOH) (1)
8	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₂) ₄ - 	308-310 (MeOH) (1)
9	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	(CH ₂) ₂ O- 	123 (MeOH-acetone)
10	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₂) ₂ O- 	286 (MeOH) (1)

IPICAMILANO
REVETI

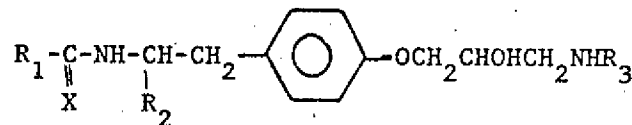
TABELLA II (continuazione)

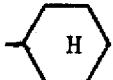
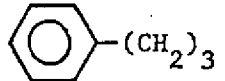
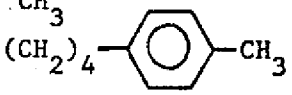
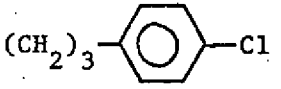
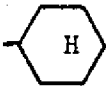


N°	R ₁	C=X	R ₂	R ₃	PF(°C) (3)
11	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	ciclo(C ₈ H ₁₅)	138-139 (isopropanòlo) (2)
12	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	(CH ₂) ₄ O-C ₆ H ₄	126-127 (acetone)
13	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	nC ₁₈ H ₃₇	114-116 (CHCl ₃)
14	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄ -OCH ₃	121-122 (EtOH)
15	CH ₃	CO	H	isoC ₃ H ₇	119,5 (acetonitrile)
16	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	cycloC ₃ H ₅	196-197 (EtOH) (2)
17	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	$\begin{array}{c} \text{CH}-(\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} - \text{C}_6\text{H}_3 - \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 \end{array}$	88-89 (acetonitrile)

UNICAMILANO
REVETTI

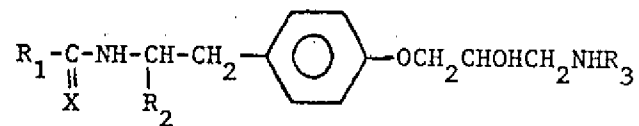
TABELLA I (continuazione)





N°	R ₁	C=X	R ₂	R ₃	PF(°C) (3)
18	CH ₃	CH ₂	H	isoC ₃ H ₇	223-224 (MeOH-acetone) (1)
19	isoC ₃ H ₇ CH ₂	CO	H		152 (EtOH)
20		CO	H	nC ₄ H ₉	94 (acetonitrile)
21	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	-CH-nC ₆ H ₁₃ { CH ₃	86-87 (EtOH)
22	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	(CH ₂) ₄ -  -CH ₃	118-119 (EtOH)
23	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	(CH ₂) ₃ -  -Cl	119-120 (EtOH)
24	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H		132-134 (EtOH)

UNIVERSITÀ
DELLA
SILVANIA

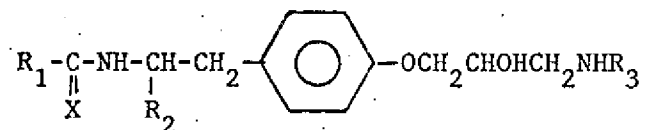
TABELLA I (continuazione)



N°	R ₁	C=X	R ₂	R ₃	PF(°C) (3)
25	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄ -CH ₃	122-123 (EtOH)
26	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄ -Cl	119 (AcOEt)
27	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₂) ₄ O-C ₆ H ₄	301-302 (1) (MeOH)
28		CO	H	(CH ₂) ₄ -C ₆ H ₄	107-108,5 (EtOH)
29	CH ₃ -O-C ₆ H ₄ -CH ₂	CO	H	nC ₆ H ₁₃	121-122 (EtOH)
30	isoC ₃ H ₇ CH ₂	CH ₂	H		300-302 (MeOH-acetone) (1)

UNICAMILANO
REATTI

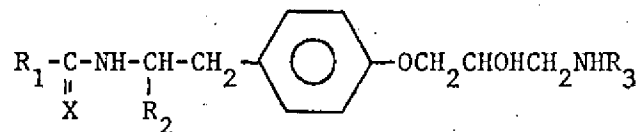
TABELLA I (continuazione)

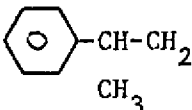


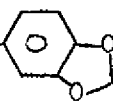




N°	R ₁	C=X	R ₂	R ₃	PF(°C) (3)
31	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	nC ₈ H ₁₇	110,5 (AcET)
32	CH ₃ (CH ₂)C ₆	CH ₂	H	nC ₁₈ H ₃₇	306-308 (1)
33	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	100 (iso PrOH)
34	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \qquad \qquad \text{CH}_3 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_2\text{CH}=\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}=\text{C} \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \text{CH}_3 \end{array}$	109-110 (isoPrOH)
35	CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CO	H	isoC ₃ H ₇	112-113 (acetonitrile)
36	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃	CH ₂	H	nC ₄ H ₉	296 (Meoh) (1)

UNIVERSITÀ
DI TORINO

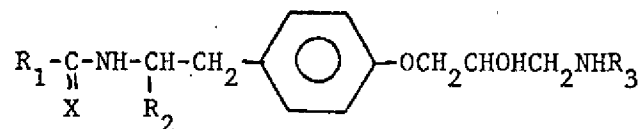
TABELLA I (continuazione)


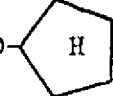
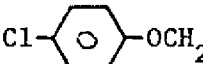


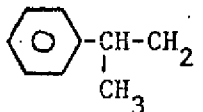
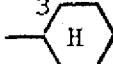


N°	R ₁	C=X	R ₂	R ₃	PF(°C) (3)
37	nC ₁₇ H ₃₄	CO	H	iso C ₃ H ₇	120-122 (AcOEt)
38		CO	H	tC ₄ H ₉	80-81 (AcOEt)
39		CH ₂	H	(CH ₂) ₄ - 	274-276 (MeOH) (1)
40	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	CH - (CH ₂) ₂ -  CH ₃	216-218 (EtOH) (1)
41	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	nC ₃ H ₇	104.1 (AcOEt)
42	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	(CH ₂) ₄ - 	105.3 (AcOEt)
43	CH ₃ O -  - CH ₂	CH ₂	H	nC ₆ H ₁₃	304-307 (AcOEt) (1)

REANALIZZATO
REANALIZZATO

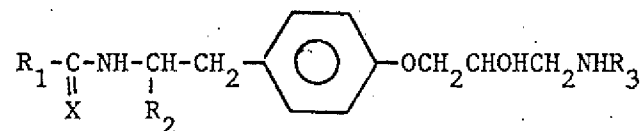
TABELLA I (continuazione)



N°	R ₁	C=X	R ₂	R ₃	PF(°C) (3)
44		CO	H	$(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}$ - 	157-158 (CH ₃ CN)
45		CO	H	$(\text{CH}_2)_2\text{NHCOisoC}_3\text{H}_7$	140-141(isoPrOH-Et ₂ O)
46		CO	H	$(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}_2$ - 	133-134 (CH ₃ CN)
47		CH ₂	H	tC ₄ H ₉	160-161 (MeOH-acetone) (1)
48	CH ₃ (CH ₂) ₁₆	CH ₂	H	isoC ₃ H ₇	275-278 (MeOH) (1)
49	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{C}\equiv\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	89-90 (CH ₃ CN-H ₂ O)
50	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H		260 (isoPrOH) (1)

BARZANO
ZANARDO

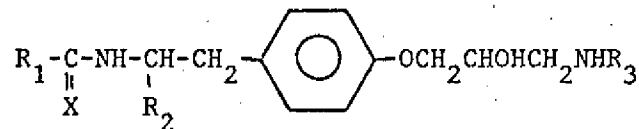
TABELLA I (continuazione)

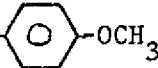
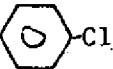


N°	R ₁	C=X	R ₂	R ₃	PF(°C) (3)
51	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄ -CH ₃	293 (EtOH) (1)
52	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄ -Cl	180 (MeOH) (1)
53	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	CH-CH ₂ O-C ₆ H ₄ CH ₃	228-230 (EtOH) (1)
54	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CO	H	CH ₂ -CH=CH ₂	84 (cicloesano)
55	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CO	H	(CH ₂) ₂ NHCO-CH ₂ -C ₆ H ₅	154-155 (NC ₃ H ₇ OH)
56	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₂) ₄ -C ₆ H ₄ -CH ₃	306-308 (MeOH) (1)
57	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	CH-C ₆ H ₁₃ CH ₃	250-252 (EtOH) (1)

UNIVERSITÀ
DELLA
SILVIA

TABELLA I (continuazione)



N°	R ₁	C=X	R ₂	R ₃	PF(°C) (3)
58	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	cycloC ₈ H ₁₅	232-234 (AcOET-MeOH) (1)
59	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₂) ₂ -  -OCH ₃	312-314 (MeOH) (1)
60	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₃) ₃ -  -Cl	314-316 (MeOH) (1)
61	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	cycloC ₃ H ₅	304-306 (EtOH) (1)

(1) dicloroidrato
 (2) monocloroidrato
 (3) punto di fusione

UNICARLO
 ROBERTI

I prodotti della presente invenzione sono stati sottoposti a una serie di prove biochimiche e farmacologiche.

I valori di DL_{50} sono stati determinati secondo il metodo di Litchfield e Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Ther., 96, 99, 1949) e sono stati espressi in mg/kg mediante somministrazione a topi per via orale. In generale i prodotti della presente invenzione si sono rivelati poco tossici.

L'effetto sul comportamento viene studiato adottando un metodo derivato da quello di S. Irwin (Gordon Res. Conf. on Medicinal Chem., 133, 1959). Le sostanze, poste in sospensione in una mucillagine all'1% di gomma adragante, vengono somministrati per via orale per mezzo di una sonda intragastrica a gruppi di 5 topi maschi (ceppo CDI, Charles River, a digiuno da 18 ore). Se la quantità disponibile di sostanza lo consente, le dosi sono 3000, 1000 e 300 mg/kg. Nel caso in cui quest'ultima dose sia attiva, l'effetto del medicinale viene esaminato in dosi di 100, 30, 10 ed eventualmente 3 mg/kg. Il comportamento viene studiato 2, 4, 6 e 24 ore dopo il trattamento. L'osservazione viene prolungata se in questo momento persistono sintomi. I gradi di mortalità vengono registrati nel corso dei 14 giorni che seguono il trattamento. Qualcuno dei prodotti esaminati non ha

provocato un comportamento anormale nel topo a dosi inferiori a 300 mg/kg.

L'attività antiipertensione è stata esaminata mediante somministrazione per via orale a ratti spontaneamente ipertesi non anestetizzati, nei quali la pressione arteriosa sistolica viene misurata a livello dell'arteria del coccigie mediana mediante un metodo ple-tismografico (J. Roba, G. Lambelin, A.F. De Schaepdryver, Arch.int. Pharmacodyn., 200, 182, 1972). La pressione arteriosa viene misurata ogni 30 minuti 2 ore prima fino a 3 ore dopo la somministrazione per via orale dei prodotti esaminati nella dose di 60 mg/kg oppure dopo la somministrazione per via orale di un placebo (mucilage all'1% di gomma adragante). Si impiegano soltanto ratti che hanno una pressione sistolica di 180-220 mmHg. Per ogni prodotto vengono impiegati 2 ratti. I trattamenti vengono effettuati all'insaputa della persona che effettua le misurazioni. Gli effetti anti-iper-tensione vengono indicati con un punteggio stabilito nel modo seguente:

- 0 : diminuzione < 10 mmHg
 - +
 - ++
 - +++
 - ++++
- : diminuzione da 10 a 20 mmHg
: diminuzione da 20 a 30 mmHg
: diminuzione da 30 a 50 mmHg
: diminuzione > 50 mmHg

Nelle condizioni della prova, l' α -metildopa viene valutata +++ nella dose di 100 mg/kg, la reserpina viene valutata +++ nella dose di 3 mg/kg e la guanetidina viene valutata +++ nella dose di 60 mg/kg. I composti 2, 3, 5, 8 e 10 sono stati esaminati e si sono rivelati attivi.

L'attività antispastica di sostanze studiate è stata esaminata rispetto alle contrazioni dell'ileo di cavia provocate da istamina e da acetilcolina.

Questi esperimenti consentono di mettere in evidenza una attività antiistaminica, anticolinergica oppure muscolotropica. La risposta all'agente che provoca la contrazione (concentrazione submassimale) viene determinata ogni 5 minuti prima e dopo l'iniezione di concentrazioni crescenti dei prodotti esaminati (10^{-7} M a 10^{-4} M). Si calcola la percentuale di inibizione sotto l'influsso dei prodotti esaminati e si determina per mezzo di un grafico per ogni esperimento la concentrazione teorica che provoca una inibizione del 50%. Questi valori vengono espressi in $-\log CI_{50}$ (M).

I composti 1, 2, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 21, 22, 23, 26, 27, 33 e 34 sono stati esaminati e si sono dimostrati attivi.

L'attività vasodilatatrice periferica del prodotto

è stata misurata sul cane anestetizzato, a livello della circolazione arteriosa femorale. Per questo scopo, l'arteria femorale, le cui ramificazioni collaterali sono state legate, viene perfusa a portata costante con sangue prelevato dalla aorta. La pressione di perfusione, misurata a livello dell'arteria femorale, varia quindi in funzione della resistenza della zona sottoposta a perfusione. I prodotti esaminati, e i corrispondenti solventi, vengono iniettati direttamente nel circolo nella dose di 30 µg/kg. Mantenendo costante la portata sanguigna, si misura quindi una vasodilatazione per mezzo di una diminuzione della pressione di perfusione. Questa diminuzione viene valutata in rapporto alla azione della papaverina, considerata come riferimento e iniettata una volta ogni gruppo di 4 prodotti. In caso di necessità, i prodotti vengono esaminati in altre dosi nelle medesime condizioni.

L'attività vasodilatatrice viene valutata nel modo seguente:

- 0 : inattivo < 10 mmHg di diminuzione
 - +
 - ++
 - +++
 - ++++
- : 1/3 dell'attività della papaverina
- : 2/3 dell'attività della papaverina
- : attività uguale a quella della papaverina
- : attività superiore a quella della papaverina.

I composti 1, 2, 3, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 31, 33 e 34 sono stati esaminati e si sono dimostrati attivi.

In modo generale, i composti della presente invenzione sono dotati di un'attività β -litica. Il composto 5 è stato oggetto di uno studio approfondito in questo settore.

L'effetto sui ricettori β_1 -cardiaci è stato misurato per mezzo dell'inibizione della risposta cronotropa alla noradrenalina di orecchiette di cavia e per mezzo della risposta inotropa all'isoproterenolo di orecchiette sinistre di cavia stimulate elettricamente. La cardioselettività viene valutata misurando l'effetto antagonista a livello dei ricettori β_2 della trachea di cavia. A questo scopo, un pezzo di trachea viene fatto contrarre con una concentrazione massima di istamina e si misura la inibizione del rilassamento provocata dall'isoproterenolo. I valori calcolati per la cardioselettività vengono ottenuti facendo la differenza tra i valori del pA_2 da una parte della risposta cronotropa e del rilassamento (1^a colonna) e d'altra parte della risposta inotropa e del rilassamento (2^a colonna). Per questi diversi esperimenti, il valore pA_2 viene calcolato secondo il metodo di Van Rossum (Arch. int. Pharmacodyn., 143, 299-330, 1963). I risultati vengono

riportati nella Tabella II per il composto No. 5 della Tabella I.

TABELLA II: Attività β -litica

Composti	pa_2			Cardioselettività	
	Orecchiette		Rilassamento tracheale		
	risposta cronotropa	risposta inotropa			
5	8,12	7,65	6,59	1,53	1,06
Propanololo	8,40	7,98	8,39	0,01	-0,41
Metoprololo	6,09	-	6,28	1,81	-
Atenololo	7,35	6,89	5,64	1,71	1,25

La differenza dei valori pa_2 su orecchiette e su trachea, indica una cardioselettività del composto della presente invenzione uguale a quella dei prodotti di riferimento, il metoprololo e l'atenololo.

Peraltro, i prodotti della presente invenzione si sono dimostrati in vitro e in vivo come potenti inibitori dell'aggregazione delle piastrine, le concentrazioni che provocano una inibizione del 50% (CL_{50}) sono inferiori o paragonabili a quelle ottenute con l'aspirina e con l'indometacina. Questo effetto di inibizione viene osservato quando l'aggregazione viene provocata con una serie di agenti come

Thrombofax, il collagene, l'ADP e la trombina.

L'aggregazione delle piastrine viene misurata secondo il metodo turbidimetrico descritto da G.V.R. Born e M.J. Cross (J. Physiol., 168, 178-195, 1973). Il plasma ricco di piastrine umane addizionato con citrato viene sottoposto preventivamente a incubazione per 3 minuti prima dell'introduzione del prodotto che induce la aggregazione. Le variazioni di trasmissione ottica vengono registrate nel corso di un periodo di 10 minuti in un aggregometro "Chronolog". La prova viene realizzata in doppio, in presenza del prodotto oppure del corrispondente solvente. I risultati vengono indicati come percentuale di inibizione dell'ampiezza massima di aggregazione in rapporto ai controlli. La concentrazione di prodotto \bar{C} espressa in micromoli (μM o 10^{-6} M) \bar{C} che provoca una inibizione dell'aggregazione di piastrine del 50% nelle condizioni sperimentali (CI_{50}) viene calcolata partendo dai risultati ottenuti con 6 differenti concentrazioni. La Tabella III riporta i risultati ottenuti per differenti prodotti (concentrazione $5 \cdot 10^{-5}$ M e CI_{50}) sulla inibizione dell'aggregazione di piastrine provocata dal Thrombofax. La maggior parte dei prodotti esaminati (in particolare i composti 1, 2, 4, 6 e 7 della Tabella I) hanno un'attività inibitrice superiore a quella

dell'aspirina e della indometacina. Un prodotto, il composto No. 1, è stato oggetto di studi più approfonditi. La Tabella IV riporta per questo prodotto i valori dei CI_{50} per l'aggregazione indotta con ADP, con collagene, con trombina, in confronto con i valori ottenuti per l'aspirina (ASA). Nelle Tabelle riportate di seguito, le cifre nella prima colonna corrispondono ai numeri dei composti della Tabella I.

TABELLA III

Effetto in vitro sull'aggregazione di piastrine indotta con Thrombofax.

Composti	% di inibizione della aggregazione di piastrine		CI_{50}	
	$(5 \cdot 10^{-5} M) M \pm E.S.$		$(10^{-6} M) M \pm E.S.$	
1	100	± 0 ***	8	± 1
2	100	± 0 ***	8	± 4
3	98	± 2 ***	32	± 4
4	100	± 0 ***	8,5	± 2
5	2	± 4 N.S.	134	± 5
6	100	± 0 ***	8,5	± 2
7	100	± 0 ***	6,7	± 4
8	100	± 0 ***	17	± 3
9	2	± 5 N.S.	-	-
10	-	-	-	-
11	93	± 4 ***	9	± 2
12	12	± 7 N.S.	-	-
13	-	-	-	-
14	94	± 3	17	± 4
15	3	± 3 N.S.	-	-
16	92	± 2 ***	32	
17	98	± 2 ***	56	
25	6	± 5 N.S.		

TABELLA III (continuazione)

Effetto in vitro sull'aggregazione di piastrine indotta con Thrombofax.

Composti	% di inibizione della aggregazione di piastrine		CI ₅₀
	(5,10 ⁻⁵ M) M ± E.S.	(10 ⁻⁶ M) M ± E.S.	
26	6 ± 2 N.S.		
27	97 ± 3 ***	10	
28	0 ± 8 N.S.		
29	0 ± 4 N.S.		
30	88 ± 4 N.S.	21	
31	5 ± 10 N.S.		
32	-		
33	1 ± 8 N.S.		
34	2 ± 8 N.S.		
35	0 ± 5 N.S.		
36	100 ± 0 ***	13	
37	insolubile		
38	4 ± 3 N.S.		
39	100 ± 0 ***	14	
40	100 ± 0 ***	8	
Aspirina	100 ± 0 ***	18 ± 7	
Indometacina	100 ± 0 ***	15 ± 5	

*** = significativamente differente dai controlli

p > 0,001 (test t)

N.S. = non significativamente differente dai controlli

p > 0,05 (test t)

Numero delle prove effettuate = 3.

TABELLA IV

CI₅₀ del composto No. 1 e della aspirina per l'inibizione dell'aggregazione di piastrine indotta con differenti agenti.

Agenti induttori e concentrazioni impiegate		CI ₅₀ (µM) medio ± S.E.M. (scarto standard medio)	
		Composto 1	ASA
ADP	1 µm	28 ± 4	120 ± 2
	10 µM	73 ± 3	nessun effetto a 100 µM
Collagene	0,4-1 µg/ml	9 ± 2	24 ± 4
Trombina	0,125 U/ml	7 ± 4	/

Da questi risultati si può concludere che il composto No. 1 inibisce in modo assai notevole l'aggregazione di piastrine quando come agenti induttori si impiegano Thrombofax, collagene e trombina. Gli effetti osservati sono superiori a quelli ottenuti con l'aspirina. Inoltre i composti 1 e 7 in particolare nella dose di 100 µM provocano una inibizione di due onde dell'aggregazione provocata da ADP, fenomeno

che è stato osservato attualmente soltanto per la prostaciclina (PGI_2) e l'adenosina (Moncada et al., J. Physiol., 2P, 273, 1977). Gli antiaggreganti noti in effetti inibiscono soltanto la seconda onda di aggregazione indotta da ADP ("release reaction"). D'altra parte, i composti 1, 2 e 4 presentano la caratteristica eccezionale di provocare il bloccaggio e la reversibilità del fenomeno di aggregazione indotta da ADP. Ciò vuol dire che nella dose di $2,10^{-4}$, questi prodotti provocano una reversibilità rispettivamente di 70%, 70% e 60%.

Questo effetto è descritto nella letteratura soltanto per la prostaciclina (PGI_2) (Moncada et al., Prostaglandins, 12, 715, 1976).

L'attività di questi prodotti è stata valutata sulla produzione di malonildialdeide (MDA) delle piastrine, un metabolita stabile dell'acido arachidonico allo scopo di mettere eventualmente in evidenza un effetto sulla cicloossigenasi delle piastrine. Il metodo consiste nel fare incubare per 3 minuti a 37°C plasma umano ricco di piastrine con il prodotto da studiare; successivamente la produzione di MDA delle piastrine viene stimolata mediante aggiunta in mezzo acido di N-etilmaleimmide 1 mM. La MDA viene misurata mediante colorimetria dopo reazione con l'acido tio

barbiturico secondo la tecnica automatizzata descritta da Roncucci et al. (Thromb Res., 14, 3, 1979). I risultati nella dose $5,10^{-5}$ M sono indicati nella Tabella V.

A concentrazioni in corrispondenza delle quali l'aggregazione delle piastrine è completamente inibita (Tabella III), la produzione di MDA delle piastrine non viene praticamente influenzata dai differenti prodotti esaminati. Questi risultati indicano che l'inibizione dell'aggregazione delle piastrine non è affatto la conseguenza di una inibizione della cicloossigenasi.

Questo fatto viene confermato a livello della cicloossigenasi vascolare; in effetti nè il composto No. 1 nè il composto No. 7 inibiscono la produzione di prostaciclina vascolare nel ratto. L'esperimento è stato effettuato somministrando i prodotti per via endovenosa nella dose di 5 e 10 mg/kg. I ratti vengono uccisi 10 minuti dopo la somministrazione per via endovenosa, e si prelevano l'aorta addominale e la vena cava inferiore e si valuta la produzione di prostaciclina adottando l'aggregazione delle piastrine come prova biologica (Bunting S. et al., Prostaglandins, 12 (6), 713, 1976).

L'attività antiaggregante di questi prodotti è

stata confermata in vivo sulla scimmia dopo somministrazione per via orale. I prodotti esaminati sono stati somministrati per mezzo di una sonda gastrica sotto forma di mucillagine all'1% di gomma adragante. Si è prelevato il sangue su una soluzione di citrato trisodico al 3,8% prima della somministrazione e 2 ore, 4 ore, 6 ore e 24 ore dopo la somministrazione.

La dose orale unica adottata è compresa tra 1,25 e 5 mg/kg per il composto No. 1 ed è di 2 mg/kg per i composti 5 e 7. L'esperimento è stato effettuato su due scimmie Rhesus per prodotto con due corrispondenti scimmie di controllo alle quali viene somministrato un placebo.

L'aggregazione delle piastrine è stata provocata con collagene (dosi individualizzate di 1 μ g - 4 μ g per ml) ed è stata quantizzata mediante misurazione dell'ampiezza massima in rapporto ai valori prima del trattamento.

TABELLA V

% di inibizione della malonildialdeide delle piastrine.

Composti	Produzione di MDA delle piastrine	
	% di inibizione	
	(5.10 ⁻⁵ M)	
1	5 ± 5	N.S.
2	18 ± 5	N.S.
3	16 ± 5	N.S.
4	22 ± 6	N.S.
5	0 ± 4	
6	28 ± 5	N.S.
7	34 ± 6	N.S.
8	0 ± 4	N.S.
9	0 ± 2	N.S.
Aspirina	100 ± 0	***

*** = significativamente differente dai controlli

p < 0,001 (test t)

N.S. = non significativamente differente dai controlli

p > 0,05 (test t)

Numero delle prove effettuate = 3.

La Tabella VI mostra che il composto No. 1 già in una dose molto bassa come quella di 1,25 mg/kg, provoca una inibizione osservabile 4 ore e 6 ore dopo la somministrazione. In dosi più elevate (2, 2,5 e 5 mg/kg) l'effetto persiste ancora 24 ore dopo il trattamento. Non si ha più alcun effetto dopo 48 ore. Gli esperimenti effettuati con i composti 5 e 7 somministrati con una

dose orale unica di 2 mg/kg mostrano che per questi prodotti esiste parimenti una inibizione dell'aggregazione di piastrine misurata 4 ore dopo la somministrazione.

Si deve notare che l'aspirina non ha alcun effetto in una dose inferiore a 5 mg/kg per os.

TABELLA VI

Effetto in vivo del composto No. 1 sull'aggregazione di piastrine indotta con collagene nella scimmia Rhesus dopo somministrazione orale.

Dose somministrata (mg/kg per os) N°	Scimmia N°	Ampiezza massima di aggregazione % di inibizione				
		+ 2 h	+ 4 h	+ 6 h	+ 24 h	+ 48 h
1,25	10	4	6	92	0	-
	35	3	100	-	16	-
2	21	-	100	-	92	-
	10	-	100	-	74	-
2,5	2	0	100	90	93	-
	10	10	10	100	79	-
5	35	100	100	100	100	0
Placebo	21	5	17	0	8	-
	31	-	12	-	3	-
	2	-	3	-	0	-

Per la somministrazione dei nuovi composti dell'invenzione, la dose giornaliera sarà compresa tra 10 mg e 2 g per via orale e tra 0,1 mg e 100 mg per

via parenterale.

I prodotti della presente invenzione possono venire impiegati in diverse forme galeniche. Gli esempi che seguono non sono limitativi e riguardano le formulazioni galeniche che contengono un prodotto attivo indicato con la lettera A. Questo prodotto attivo è costituito da uno dei seguenti composti:

1- $\sqrt[4]{(2-n\text{-ottilamminoetil})\text{fenossi}}$ -3-isopropilammino-2-propanolo

1- $\sqrt[4]{(2-n\text{-ottilamminoetil})\text{fenossi}}$ -3-t)butilammino-2-propanolo

1-(4- $\sqrt[2]{(2\text{-feniletilammino)etil}}\text{fenossi}$)-3-isopropilammino-2-propanolo

1- $\sqrt[4]{(2-n\text{-ottilamminoetil})\text{fenossi}}$ -3-propilammino-2-propanolo

1- $\sqrt[4]{(2-n\text{-ottilamminoetil})\text{fenossi}}$ -3-n-ottilammino-2-propanolo

1- $\sqrt[4]{(2-n\text{-ottilamminoetil})\text{fenossi}}$ -3-(4-fenilbutil)ammino-2-propanolo

1- $\sqrt[4]{(2-n\text{-ottanoilamminoetil})\text{fenossi}}$ -3-isopropilammino-2-propanolo

1- $\sqrt[4]{(2-n\text{-ottanoilamminopropil})\text{fenossi}}$ -3-isopropilammino-2-propanolo

1-(4- $\sqrt[2]{(2\text{-nonilammino)etil}}\text{fenossi}$)-3-t-butilammino-2-propanolo

1-[4-(2-n-ottilamminoetil)fenossi]-3-(2-isobutirram
midoetil)-ammino-2-propanolo

1-[4-(2-n-ottilamminoetil)fenossi]-3-(2-fenilacetam
midoetil)ammino-2-propanolo

1-[4-(2-n-ottilamminoetil)fenossi]-3-(2-ciclopentilam
midoetil)ammino-2-propanolo.

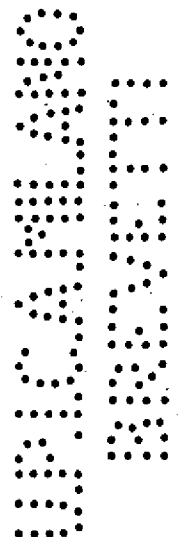
Compresse

A	200 mg
Polivinilpirrolidone	32 mg
Cellulosa microcristallina	100 mg
Amido di riso	48 mg
Aerosil	4 mg
Stearato di magnesio	16 mg
A	10 mg
Cellulosa microcristallina	100 mg
Mannitolo	160 mg
Aerosil	3 mg
Stearato di magnesio	3 mg

Perle

A	100 mg
Gelatina	18 mg
Amido	100 mg
Lattosio	50 mg
Olio di ricino idrogenato	12 mg

A	25 mg
Amido	200 mg
Amido solubile	25 mg
Polietilenglicol 6000	15 mg
<u>Emulsione</u>	
A	100 mg
Olio di oliva	30 mg
Tween 80	10 mg
Sorbitolo	200 mg
Agente di conservazione	20 mg
Acqua demineralizzata	ad 1 ml
A	80 mg
Mygliol	320 mg
Span 60	20 mg
Saccarosio	400 mg
Agente di conservazione	20 mg
Agente aromatizzante	20 mg
Acqua demineralizzata	ad 1 ml
<u>Forme iniettabili</u>	
A	10 mg
Olio per uso iniettabile	ad 1 ml
A	1 mg
Alcool etilico	30 mg
Propilenglicol	100 mg
Acqua per uso iniettabile	ad 1 ml

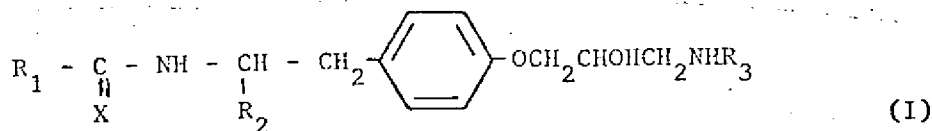


Supposte

A	300 mg
Acido ascorbico	30 mg
Polietilenglicol	3000 mg
A	100 mg
Butilidrossianisolo	20 mg
Gliceridi semi-sintetici	2080 mg

R I V E N D I C A Z I O N I

1. Derivato della feniletilammina di formula generale I:



nella quale

R_1 rappresenta un radicale alchile lineare o ramificato $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}$ e C_{16} , un radicale cicloalchile C_3, C_4, C_5, C_6, C_7 oppure C_8 , un radicale alchile lineare o ramificato C_1, C_2, C_3 oppure C_4 sostituito con uno o più gruppi fenilici, con un gruppo fenossilico, con un gruppo fenile o fenossile sostituito con uno o più atomi di alogeno come fluoro, cloro o bromo, con uno o più radicali alchilici o al

R_2 rappresenta idrogeno, un radicale alchile li-

neare o ramificato C_1 , C_2 oppure C_3 ,

R_3 rappresenta un radicale alchile lineare o ramificato C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} oppure C_{16} , un radicale cicloalchile C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 oppure C_8 , un radicale alchenile lineare o ramificato C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} oppure C_{12} , un radicale alchinile lineare o ramificato C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 oppure C_8 , un radicale alchile lineare o ramificato C_1 , C_2 , C_3 oppure C_4 sostituito con un gruppo alchilcarbrossammidico lineare oppure ramificato C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 oppure C_6 eventualmente sostituito con un nucleo fenile oppure fenossile, con un gruppo cicloalchilcarbrossammidico C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 oppure C_8 , con uno o più gruppi fenilici, con un gruppo fenossilico, con un gruppo fenile oppure fenossile sostituito con uno o più atomi di alogeno come fluoro, cloro oppure bromo, con uno o più radicali alchilici o alcossilici, lineari o ramificati C_1 , C_2 oppure C_3 , con un gruppo metilendiossilico, con un gruppo carbrossammidico,

$C=X$ rappresenta un aggruppamento CH_2 , un gruppo CO oppure un aggruppamento CHR_4 nel quale R_4 rappresenta un radicale alchile lineare o ramificato C_1 , C_2 , C_3 oppure C_4 , e anche gli esteri e i sali di que

sto derivato formati con acidi non tossici e impiegabili nel campo farmaceutico.

2. Derivato secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che quando nella formula I, R_1 rappresenta un radicale alchile C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 oppure C_6 oppure un radicale alchile lineare o ramificato C_1 , C_2 , C_3 oppure C_4 sostituito con un gruppo fenile oppure con un gruppo clorofenile, $C=X$ rappresenta un aggruppamento CH_2 oppure un aggruppamento CHR_4 nella quale R_4 rappresenta un radicale alchile C_1 , C_2 , C_3 oppure C_4 .

3. Derivato secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che nella formula I, R_1 rappresenta un radicale alchile C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} oppure C_{16} .

4. Derivato secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che nella formula I, R_1 rappresenta un cicloalchile C_5 oppure C_6 .

5. Derivato secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che nella formula I, R_1 rappresenta un radicale alchile C_5-C_{16} .

6. Derivato secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che nella formula I, R_1 rappresenta un radicale alchile C_5-C_{12} .

7. Derivato secondo una qualsiasi delle riven-

dicazioni da 1 a 6, caratterizzato dal fatto che nella formula I, R_3 rappresenta un radicale alchile C_3-C_{10} .

8. Derivato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, caratterizzato dal fatto che nella formula I, R_3 rappresenta un radicale cicloalchile C_5-C_6 .

9. Derivato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, caratterizzato dal fatto che nella formula I, R_3 rappresenta un radicale alchile C_3 oppure C_4 oppure un radicale alchile C_2 , C_3 o C_4 sostituito con un gruppo fenile oppure fenossile.

10. Derivato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6 caratterizzato dal fatto che nella formula I, R_3 rappresenta un radicale alchile C_1-C_{12} .

11. Derivato secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che esso viene scelto dal gruppo costituito dai composti:

1-[4-(2-n-ottilamminoetil)fenossi]-3-isopropilammino-2-propanolo

1-[4-(2-n-ottilamminoetil)fenossi]-3-t-butilammino-2-propanolo

1-(4-[2-(2-fenilettilammino)etil]fenossi)-3-isopropilammino-2-propanolo

1-[4-(2-n-ottilamminoetil)fenossi]-3-propilammino-2-propanolo.

1- \int 4-(2-n-ottilamminoetil)fenossi \int -3-n-ottilammino-
-2-propanolo

1- \int 4-(2-n-ottilamminoetil)fenossi \int -3-(4-fenilbutil)
ammino-2-propanolo

1- \int 4-(2-n-ottanoilamminoetil)fenossi \int -3-isopropilam-
mino-2-propanolo

1- \int 4-(2-n-ottanoilamminopropil)fenossi \int -3-isopro-
pilammino-2-propanolo

1-(4- \int 2-(2-nonilammino)etil \int fenossi)-3-t-butilammino-
-2-propanolo

1- \int 4-(2-n-ottilamminoetil)fenossi \int -3-(2-isobutirram-
midoetil)-ammino-2-propanolo

1- \int 4-(2-n-ottilamminoetil)fenossi \int -3-(2-fenilacetam-
midoetil)ammino-2-propanolo

1- \int 4-(2-n-ottilamminoetil)fenossi \int -3-(2-ciclopentilam-
midoetil)ammino-2-propanolo.

12. Procedimento di preparazione dei derivati

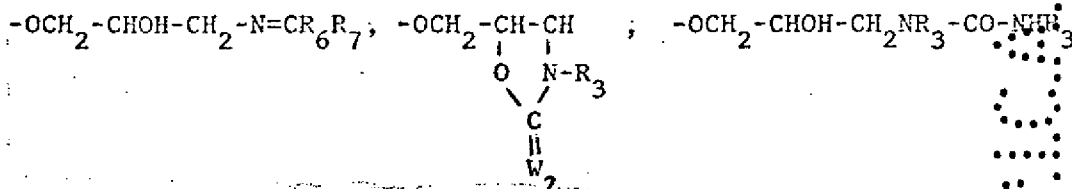
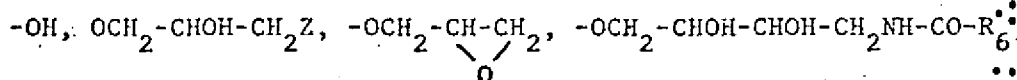
della feniletilammina di formula I, di esteri e di
sali di questi derivati, caratterizzato dal fatto che
si fa reagire un composto che corrisponde alla formula

II



nella quale B rappresenta la catena della fenetilammina
dei derivati di formula I oppure una catena intermedia

partendo dalla quale viene ottenuta (secondo una tecnica di per sè nota) questa catena della fenetilamina e Q rappresenta uno dei seguenti gruppi:

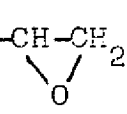


$-\text{OCH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{NH}_2$, se B rappresenta la suddetta catena intermedia, Q potendo essere il gruppo $-\text{OCH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{NHR}_3$, in questi gruppi R_3 aventi uno dei significati indicati sopra, Z rappresentando un atomo di alogeno come cloro, bromo oppure iodio, NH_2 , $\text{OSO}_2\text{R}_{10}$, R_{10} essendo un radicale alchile C_1-C_4 oppure un nucleo aromatico come fenile oppure tostile oppure un gruppo che possa facilmente dar luogo ad una reazione di sostituzione con una ammina, come per esempio i gruppi tostile oppure mesile, R_6 essendo tale che R_6CH_2 rappresenta il suddetto radicale R_3 ,

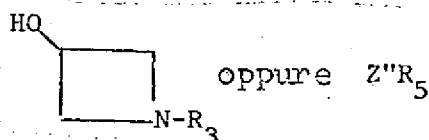
R_7 essendo un radicale alchile tale che il radicale $\underset{\text{R}_6}{\text{CH}}-\text{R}_7$ sia compatibile con i significati definiti per

R_3 ,

$\text{C}=\text{W}_2$ essendo un aggruppamento carbonile oppure un aggruppamento metilene.

13. Procedimento secondo la rivendicazione 12, caratterizzato dal fatto che quando, nel composto di formula II, Q rappresenta il gruppo $\text{OCH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$ oppure  oppure $\text{OCH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{Z}$, nella quale Z ha uno dei significati indicati sopra, si fa reagire questo composto con un composto di formula $\text{R}_3\text{Z}'$ nella quale R_3 ha uno dei significati indicati sopra e Z' ha uno dei significati di Z con la condizione tuttavia che in questa reazione, Z oppure Z' sia un radicale NH_2 .

14. Procedimento secondo la rivendicazione 12, caratterizzato dal fatto che, quando, nel composto di formula II, Q rappresenta un radicale ossidrile, si fa reagire questo composto con un composto di formula

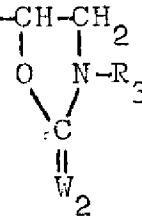


nella quale Z'' rappresenta un atomo di alogeno come cloro, bromo, iodio oppure un gruppo che potrebbe facilmente dar luogo ad una reazione di sostituzione con una ammina come per esempio i gruppi tosilile oppure mesilile e R_5 rappresenta il gruppo $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{NHR}_3$, R_3 avendo uno dei significati indicati sopra.

15. Procedimento secondo la rivendicazione 12, caratterizzato dal fatto che quando nel composto di for-

mula II, Q rappresenta uno dei gruppi $\text{OCH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{-NH-CO-R}_6$ oppure $\text{OCH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{-N=CR}_6\text{R}_7$ nelle quali R_6 e R_7 hanno i significati indicati sopra, si sottopone a riduzione questo composto.

16. Procedimento secondo la rivendicazione 12, caratterizzato dal fatto che quando nel composto di formula II, Q rappresenta il gruppo $\text{-OCH}_2\text{-CH-CH}_2$ nella quale

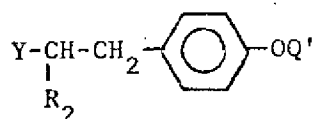


R_3 e C=W_2 hanno i significati indicati sopra, si sottopone a idrolisi questo composto.

17. Procedimento secondo la rivendicazione 12, caratterizzato dal fatto che quando nel composto di formula II, Q rappresenta il gruppo $\text{-OCH}_2\text{-CHOHCH}_2\text{-N-CO-NHR}_3$,

nella quale R_3 ha uno dei significati indicati sopra, si sottopone a termolisi questo composto.

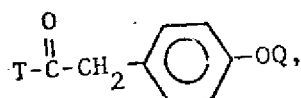
18. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 12 a 16, caratterizzato dal fatto che si fa reagire un composto di formula XX



nella quale R_2 possiede uno dei significati indicati sopra e Q' rappresenta la catena della propanolamina

di formula I, una catena intermedia che viene trasformata in questa catena della propanolamina, idrogeno oppure un gruppo protettore della funzione fenolica come per esempio un gruppo benzile, un gruppo tetraidropirranile, un gruppo tetraidrofuranile, un gruppo alchilmetile, un gruppo alcossimetile, un gruppo acile, un gruppo benzoile, un gruppo alchile o alchenile C_1-C_4 lineare oppure ramificato, un gruppo trialchilsilile, con un composto di formula $R_1-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Y'$ nella quale R_1 e X hanno uno dei significati indicati sopra, Y' e Y rappresentano idrogeno, un atomo di alogeno come cloro o bromo oppure un gruppo che dà luogo facilmente a reazioni di sostituzione come i gruppi tostile, mesile oppure acilossile, un gruppo ossidrile, un radicale alchilossile C_1-C_4 oppure un radicale alchile C_1-C_4 corrispondente a R_4 come definito sopra, Y oppure Y' rappresentando un radicale NH_2 , questa reazione eventualmente venendo seguita da una riduzione di una amide ad ammina oppure di una immina ad ammina a seconda dei significati di X , Y e Y' .

19. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 12 a 17, caratterizzato dal fatto che si fa reagire un composto di formula XXI:



nella quale T rappresenta un gruppo ossidrile, un alogeno, come cloro e bromo, un radicale alchile avente il significato di R_2 , un gruppo alcossile C_1-C_4 oppure un gruppo acilossile C_1-C_4 , con una ammina di formula XXIV: $R_1-CHR_4-NH_2$, con eventuale riduzione.

20. Composizione farmaceutica, caratterizzata dal fatto di comprendere almeno uno dei composti di formula I oppure uno dei suoi sali oppure uno dei suoi esteri, associato con uno o con eccipienti farmaceutici adatti oppure eventualmente con altri agenti terapeutici.

21. Composizione secondo la rivendicazione 20, caratterizzata dal fatto di presentarsi sotto forma di confetti, granuli, compresse, capsule, soluzioni, sciroppi, emulsioni oppure sospensioni contenenti gli additivi oppure gli eccipienti classici nel campo farmaceutico-galenico.

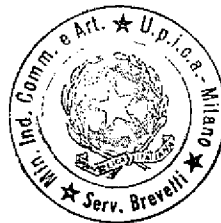
22. Composizione secondo la rivendicazione 20, caratterizzata dal fatto di comprendere almeno uno dei derivati secondo la formula I in soluzione, in particolare in acqua sterile oppure in un olio come olio di arachide oppure oleato di etile.

23. Procedimento di impiego dei derivati secondo la formula I, caratterizzato dal fatto che essi vengono somministrati in dosi giornaliere comprese tra

10 mg e 2 g per via orale e compresse tra 0,1 mg e 100 mg per via endovenosa.

24. Procedimento di impiego dei derivati secondo la formula I nel trattamento della ipertensione e di disturbi cardiovascolari, come l'aterosclerosi, le malattie tromboemboliche, l'angina pectoris, l'infarto del miocardio, i disturbi del ritmo cardiaco.

P. Ing. Barzanò & Zanardo



l'Ufficiale Rogante
(Idillio Rogante)

