



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	102000900881032
Data Deposito	12/10/2000
Data Pubblicazione	12/04/2002

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

FARMACI PER LE MALATTIE A BASE INFIAMMATORIA.

Descrizione dell'invenzione industriale a nome:

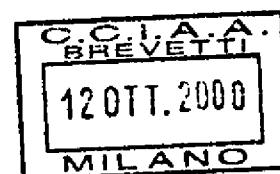
NICOX S.A., di nazionalità francese, con sede in 1900 Route des Crêtes, 06560 Valbonne Sophia Antipolis - Francia.

* * * * *

MI 2000 A002202

La presente invenzione riguarda composti e il loro uso per le malattie a carico dell'apparato digerente, in particolare del tratto intestinale, in particolare coliti, gastriti, enteriti, duodeniti, ed epatopatie di natura varia (su base virale, immunitaria, dismetabolica, legata ad intossicazioni da farmaci quali paracetamolo ed altri analgesici, antibiotici, antitumorali, antidepressivi, etc) alcool, etc).

Le malattie dell'apparato digerente sono molto diffuse. Mentre la terapia dell'ulcera peptica ha in genere raggiunto livelli di efficacia soddisfacenti, non si può dire altrettanto per altre malattie a carico dell'apparato digerente. Ad esempio è noto che annualmente negli Stati Uniti più di 25 milioni di individui sono afflitti da malattie a carico del fegato e della cistifellea e più di 26000 individui muoiono per epatopatie croniche e cirrosi. Il trattamento terapeutico in genere è largamente insoddisfacente. Fra i composti utilizzati per questi trattamenti si può citare l'interferone α -2b, che consente la remissione della malattia in circa il 30-40% dei soggetti con epatite cronica B ed il 20-25% di quelli affetti da epatite cronica C.



Tuttavia l'interruzione del trattamento con il farmaco provoca una recidiva nel 50-80% dei pazienti. Solo il 10% dei casi di epatite B sono risolti con l'interferone α -2b. Un altro composto utilizzato per queste patologie è la ribavirina, di cui tuttavia non è ancora ben nota l'efficacia. Altri composti utilizzati sono i vaccini, che comunque trovano impiego solo nella profilassi.

Per il trattamento della cirrosi non esistono generalmente composti efficaci. Attualmente il trattamento è soprattutto di supporto e può consistere in una dieta adeguata, astinenza alcolica, o nella somministrazione di diuretici o vitamine.

Il trattamento terapeutico è generalmente insoddisfacente per le malattie a carico del tratto intestinale quali coliti, duodeniti, enteriti. Ad esempio la terapia con acido 5-ammino salicilico e suoi derivati non risulta pienamente efficace, mentre l'uso di composti steroidei (ad es. prednisolone ed analoghi) può provocare manifestazioni tossiche o effetti collaterali gravi.

Si deve aggiungere che in genere le patologie su base infiammatoria, quali sono quelle descritte sopra a carico dell'apparato digerente, vengono considerate forme precancerose, in quanto possono evolvere in processi tumorali. Analogamente per le patologie su base infiammatoria, che possono

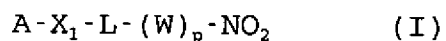
interessare sistemi diversi quali gli apparati urogenitale, respiratorio, i distretti cutanei, etc.

Pertanto il trattamento di queste patologie di natura infiammatoria assume un'importanza critica anche nella prevenzione e nel trattamento delle malattie tumorali.

Era sentita l'esigenza di avere a disposizione composti che fossero attivi nelle malattie su base infiammatoria, in particolare quelle a carico dell'apparato digerente, e per la prevenzione e/o il trattamento dei processi tumorali riferibili alle suddette malattie.

E' stato sorprendentemente trovato dalla Richiedente che è possibile risolvere il problema tecnico sopra indicato con specifici nitroderivati come sotto descritti.

Costituisce un oggetto della presente invenzione l'uso per le malattie su base infiammatoria di nitroderivati o loro sali aventi la seguente formula generale (I):

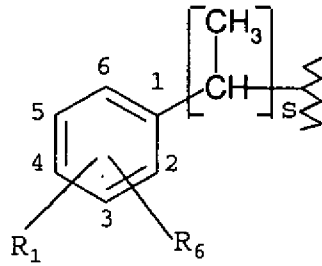


in cui:

p è un intero uguale ad 1 o 0;

$A = R-T_1-$, in cui

R è il radicale di un farmaco precursore ed ha le seguenti formule:

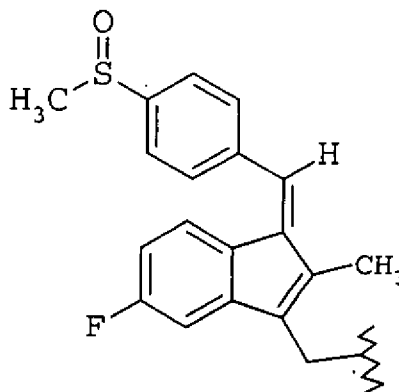


(AI)

s è un intero ed è 1 oppure 0;

R_1 è $OCOR_3$, essendo R_3 un radicale C_1-C_5 lineare o ramificato, $NHCOR_3$, in cui R_3 ha il significato sopra indicato, oppure R_1 è OH, $CH_2CH(CH_3)_2$, fenile;

R_6 è H, o un atomo di alogeno, preferibilmente fluoro;



(AII)

$T_1 = (CO)_t$ oppure $(X)_{t'}$, dove $X = O, S, NR_{1c}, R_{1c}$ è H oppure un alchile lineare o ramificato, avente da 1 a 5 atomi di carbonio, t e t' sono interi ed uguali a zero oppure 1, con la condizione che $t = 1$ quando $t' = 0$; $t = 0$ quando $t' = 1$;

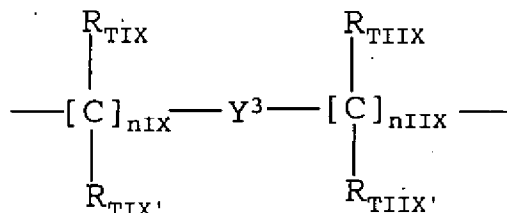
$X_1 = -T_B-Y-T_{Bt}-$ in cui

T_B e T_{Bt} sono uguali o diversi;

$T_B = (CO)$ quando $t = 0$, $T_B = X$ quando $t' = 0$, essendo X come sopra definito;

$T_{BI} = (CO)_{tx}$ oppure $(X)_{txx}$, in cui tx e txx hanno il valore di 0 oppure 1; con la condizione che $tx = 1$ quando $txx = 0$; e $tx = 0$ quando $txx = 1$; X é come sopra definito;

Y é un pontante bivalente scelto fra i seguenti:



(II)

in cui:

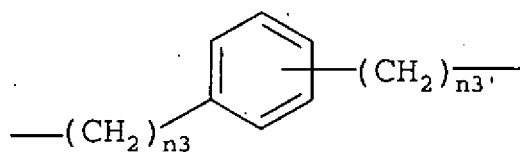
nIX é un intero compreso tra 0 e 3, preferibilmente 1;

$nIIX$ é un intero compreso tra 1 e 3, preferibilmente 1;

R_{TIX} , $R_{TIX'}$, R_{TIIX} , $R_{TIIX'}$, uguali o diversi tra loro sono H oppure alchile lineare o ramificato C_1 - C_4 ; preferibilmente R_{TIX} , $R_{TIX'}$, R_{TIIX} , $R_{TIIX'}$ sono H.

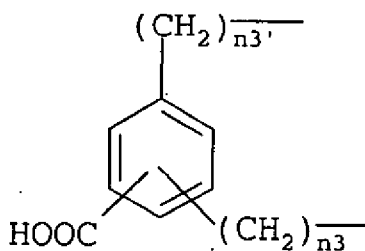
Y^3 é un anello eterociclico contenente uno o due atomi di azoto, saturo, insaturo o aromatico, a 5 o 6 atomi,

- un gruppo alchilene R' in cui R' è C₁-C₂₀ lineare o ramificato quando possibile, avente preferibilmente da 2 a 6 atomi di carbonio, opzionalmente sostituito con uno o più dei seguenti gruppi: -NHCOR₃, in cui R₃ è come sopra definito, -NH₂, -OH oppure
- un cicloalchilene avente da 5 a 7 atomi di carbonio, opzionalmente sostituito con catene laterali R', essendo R' come sopra definito, uno o più atomi di carbonio dell'anello cicloalchilenico possono opzionalmente essere sostituiti da eteroatomi,; oppure



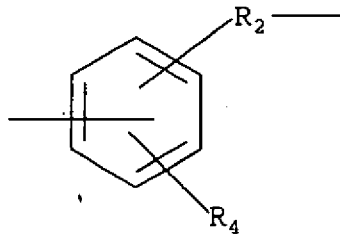
(III)

in cui n₃ è un intero da 0 a 3 ed n₃' è un intero da 1 a 3;



(IV)

in cui n₃ ed n₃' hanno il significato sopra indicato,



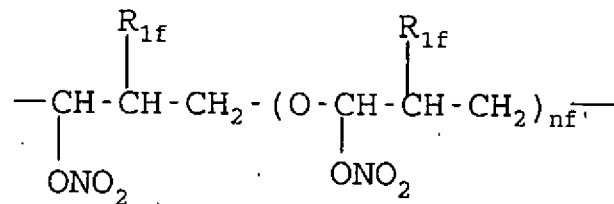
(V)

in cui

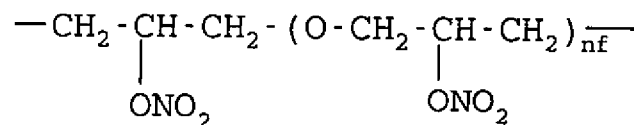
R₄ è idrossi, idrogeno, alcossi R₅O- dove R₅ è un gruppo alchilico lineare o ramificato o ciclico C₁-C₁₀, preferibilmente R₅ è un gruppo metile;

R₂ è un gruppo alchenilene lineare o ramificato C₂-C₁₀ che può contenere uno o più doppi legami, preferibilmente R₂ è il gruppo etenilene

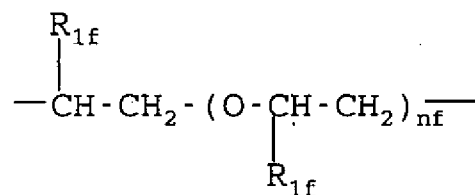
(-CH=CH-); oppure



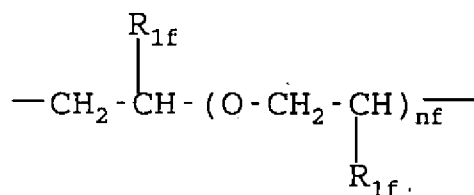
(VI)



(VII)



(VIII)



(IX)

in cui $R_{1f} = H, CH_3$ e nf è un intero da 0 a 6;
preferibilmente da 0 a 4;

$L =$ legame covalente, oppure $L = X$, essendo X come sopra
definito, oppure $L = CO$;

$W = Y_T O$ in cui Y_T ha gli stessi significati di Y ma nel
composto di formula (I) Y_T è uguale o diverso da Y . Prefe-
ribilmente Y_T è diverso da Y .

Le malattie su base infiammatoria sono quelle in partico-
lare a carico dell'apparato digerente, preferibilmente del
tratto intestinale, come ad es. coliti, gastriti, enteriti,
duodeniti; inoltre le epatopatie, e i processi tumorali rife-
ribili alle malattie su base infiammatoria.

Quando nella formula (AI), R_1 è un gruppo acetilossi in
posizione 2 dell'anello, $s = 0$ ed $R_6 = H$ e la valenza libera

del radicale R è saturata con il gruppo -COOH, il composto è noto come Acido Acetilsalicilico,

quando nella formula (AI) R_1 è un gruppo ossidrile in posizione 2 dell'anello, $s = 0$ ed $R_6 = H$ e la valenza libera del radicale R è saturata con un gruppo -COOH, il composto è noto come Acido salicilico,

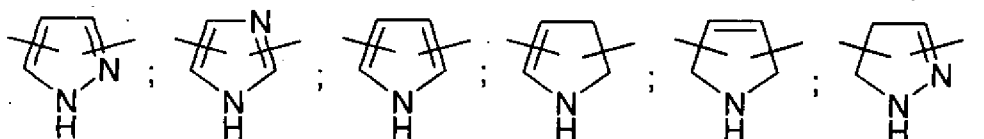
quando nella formula (AI) R_1 è un gruppo acetilammino in posizione 4 dell'anello, $s = 0$ ed $R_6 = H$ e la valenza libera è saturata con un gruppo -OH, il composto è noto come Paracetamolo,

quando nella formula (AI) R_1 è $CH_2CH(CH_3)_2$ in posizione 4 dell'anello, $s = 1$ ed $R_6 = H$ e la valenza libera è saturata con un gruppo COOH, il composto è noto come Ibuprofen,

quando nella formula (AI) R_1 è fenile ed è in posizione 4 dell'anello, $s = 1$ ed $R_6 = F$ in posizione 3 e la valenza libera è saturata con un gruppo COOH, il composto è noto come Flurbiprofen,

quando nella formula (AII) la valenza libera è saturata con il gruppo -COOH, il composto è noto come Sulindac.

Preferibilmente Y^3 nella formula (II) del pontante Y di X_1 in formula (I) è scelto tra i seguenti radicali bivalenti:



(Y1)

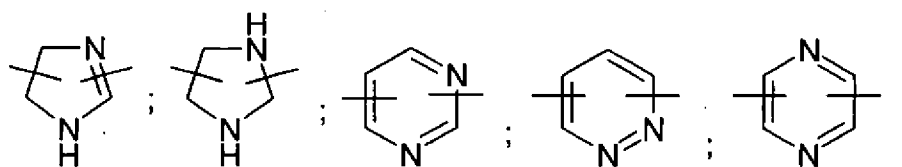
(Y2)

(Y3)

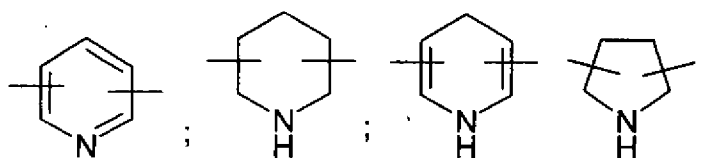
(Y4)

(Y5)

(Y6)



(Y7) (Y8) (Y9) (Y10) (Y11)



(Y12) (Y13) (Y14) (Y15)

Preferibilmente Y^3 è un anello aromatico a 6 atomi, contenente un atomo di azoto, detto anello aromatico avente le due valenze libere rispettivamente nelle posizioni 2 e 6, o 2 e 3 oppure 2 e 5 rispetto all'eteroatomo.

Il preferito di Y^3 è Y12 (piridile) sostituito come sopra indicato. I legami possono trovarsi anche in posizione non simmetrica, ad es. Y12 (piridile) può essere sostituito anche in posizione 2 e 3; Y1 (pirazolo) può essere 3,5-disostituito.

I composti preferiti sono quelli in cui nella formula (I):

- Se nella formula (AI) $s = 0$ ed $R_6 = H$:

- R è un radicale di formula (AI) in cui il sostituen-
te R_1 si trova in posizione 2 dell'anello aromatico,
ed è scelto tra acetilossi o ossidrile, oppure è un
gruppo acetilammino e allora si trova in posizione
4; $-T_1-T_B-$ è un gruppo estere $-CO-O-$ oppure $-O-OC-$; Y
del radicale X_1 è un pontante bivalente scelto tra i
seguenti:

- un radicale di formula (III) come sopra definita, in cui $n_3 = 0$ e $n_3' = 1$,
- un radicale di formula (II) come sopra definita in cui Y^3 è Y_{12} come sopra definito,
- un radicale di formula (VIII) come sopra definita in cui R_{1f} è idrogeno e $n_f = 1$;

$T_{B1} = -O-$, $L =$ legame covalente; $p = 0$;

- R è un radicale di formula (AI) in cui il sostituen-
te R_1 si trova in posizione 2 dell'anello aromatico,
ed è scelto tra acetilossi o ossidrile, oppure è un
gruppo acetilammino e allora si trova in posizione
4; $-T_1-T_B-$ è un gruppo estere $-CO-O-$ oppure $-O-OC-$; Y
del radicale X_1 è un pontante bivalente avente for-
mula (V) come sopra definita in cui R_4 è un gruppo
metossile e $R_2 = -CH=CH-$; $-T_{B1}-L-$ è un gruppo estere
 $-CO-O-$ oppure $-O-OC-$; $p = 1$; $W = YO$ in cui Y è
 $-(CH_2)_4-$ oppure $-(CH_2)_3-$.
- R è un radicale di formula (AI) in cui il sostituen-
te R_1 si trova in posizione 4 dell'anello aromatico,
ed è acetilammino; $-T_1-T_B- = -O-CO-$; Y del radicale
 X_1 è $-(CH_2)_3-$; $-T_{B1}-L- = -O-$ ($L =$ legame covalente);
 $p = 0$;
- R è un radicale di formula (AI) in cui il sostituen-
te R_1 si trova in posizione 4 dell'anello aromatico,
ed è acetilammino; $-T_1-T_B = -O-CO-$; Y del radicale X_1

è un gruppo etilene sostituito con un gruppo acetilammino : $-\text{CH}(\text{NHCOCH}_3)-\text{CH}_2-$; $-\text{T}_{\text{B1}}-\text{L}- = -\text{S}-\text{CO}-$; $p = 1$;
 $W = \text{YO}$ in cui Y è $-(\text{CH}_2)_3-$;

Se nella formula (AI) $s = 1$:

R è un radicale di formula (AI), $R_6 = \text{H}$ oppure F in posizione 3 dell'anello, $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ oppure fenile in posizione 4, $-\text{T}_1-\text{T}_B-$ è un gruppo estere $-\text{CO}-\text{O}-$; Y del radicale X_1 è un pontante bivalente avente formula (V) come sopra definita in cui R_4 è un gruppo metossile e $R_2 = -\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{T}_{\text{B1}}-\text{L}-$ è un gruppo estere $-\text{CO}-\text{O}-$; $p = 1$; $W = \text{YO}$ in cui Y è $-(\text{CH}_2)_3-$;

se nella formula (I) R è un radicale di formula (AII); $-\text{T}_1-\text{T}_B = -\text{CO}-\text{O}-$; Y del radicale X_1 è un pontante bivalente scelto tra i seguenti:

- un radicale di formula (II) come sopra definita in cui Y_3 è Y_{12} come sopra definito,
- $-(\text{CH}_2)_4-$;
- $-\text{T}_{\text{B1}} = -\text{O}-$, $L =$ legame covalente; $p = 0$.

I composti preferiti secondo la presente invenzione sono quelli in cui:

il radicale del farmaco ha formula (AI) ed i composti di formula (I) sono i seguenti:

acido 2-(acetilossi)benzoico 3-(nitroossimetil)fenil estere,
 acido 2-(idrossi)benzoico 3-(nitroossimetil)fenil estere,
 acido 2-(acetilossi)benzoico 4-(nitroossimetil)fenil estere,

acido 2-(idrossi)benzoico 4-(nitroossimetil)fenil estere,
acido 2-(acetilossi)benzoico 2-(nitroossimetil)fenil estere,
acido 2-(idrossi)benzoico 2-(nitroossimetil)fenil estere,
acido 2-(acetilossi)benzoico 6-(nitroossimetil)-2-metil piri-
dinil estere cloridrato, oppure nitrato,
acido 2-(idrossi)benzoico 6-(nitroossimetil)-2-metil piridinil
estere cloridrato, oppure nitrato,
acido 2-(acetilossi)benzoico 5-(nitroossimetil)-2-metil piri-
dinil estere cloridrato, oppure nitrato,
acido 2-(idrossi)benzoico 5-(nitroossimetil)-2-metil piridinil
estere cloridrato, oppure nitrato,
acido 2-(acetilossi)benzoico 3-(nitroossimetil)-2-metil piri-
dinil estere cloridrato, oppure nitrato,
acido 2-(idrossi)benzoico 3-(nitroossimetil)-2-metil piridinil
estere cloridrato, oppure nitrato,
acido trans-3-[4-[2-acetilossibenzoilossi]-3-metossifenil]-2-
propenoico 4-(nitroossi)butil estere,
acido trans-3-[4-[2-idrossibenzoilossi]-3-metossifenil]-2-pro-
penoico 4-(nitroossi)butil estere,
acido 4-(nitroossi)butanoico 4-(acetilammino)fenil estere,
acido trans-3-[4-(4'-nitroossibutrilossi)-3-metossifenil]-2-
propenoico 4-(acetilammino)fenil estere,
acido 3-(nitroossimetil)-benzoico 4-(acetilammino)fenil este-
re,

acido 4-(nitroossimetil)-benzoico 4-(acetilammino)fenil estere,
re,

acido 2-(nitroossimetil)-benzoico 4-(acetilammino)fenil estere,
re,

acido 5-(nitroossimetil)piridin-2-carbossilico 4-(acetil ammino)fenil estere,

acido 6-(nitroossimetil)-piridin-2-carbossilico 4-(acetil ammino)fenil estere,

acido 3-(nitroossimetil)-piridin-2-carbossilico 4-(acetilammino)fenil estere,

acido 5-(nitroossimetil)-piridin-2-carbossilico 4-(acetilammino)fenil estere,

acido 5-(nitroossimetil)piridin-2-acetico 4-(acetilammino)fenil estere,

acido 6-(nitroossimetil)piridin-2-acetico 4-(acetilammino)fenil estere,

acido 3-(nitroossimetil)piridin-2-acetico 4-(acetilammino)fenil estere,

acido 3-[(2-nitroossi)etilossi]propanoico 4-(acetilammino)fenil estere,

acido trans 3-[4-(4'-nitroossibutirrilossi)-3-metossi]fenil-2-propenoico 4-(acetilammino)fenil estere,

acido 2-(acetilammino)-3-(4-nitroossibutirril)-3-mercaptopropanoico 4-(acetilammino)fenil estere,

acido trans-3-[4-[α -metil-4-(2-metilpropil)fenilacetilossi]-3-metossifenil]-2-propenoico 4-nitrossibutil estere,

acido trans 3-[4-[2-fluoro- α -metil(1,1'-bifenilil)-acetilossi]-3-metossifenil]-2-propenoico 4-nitroossibutil estere,

Il radicale del farmaco ha formula AII ed i composti di formula (I) sono i seguenti: .

acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil)fenil] metilene]-1H-inden-3-acetico 4-(nitroossi)butil estere,

acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil)fenil] metilene]-1H-inden-3-acetico 6-(nitroossimetil)-2-metilpiridinil estere cloridrato, oppure nitrato,

acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil)fenil] metilene]-1H-inden-3-acetico 5-(nitroossimetil)-2-metilpiridinil estere cloridrato, oppure nitrato,

acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil)fenil] metilene]-1H-inden-3-acetico 3-(nitroossimetil)-2-metilpiridinil estere cloridrato, oppure nitrato.

I precursori dei radicali bivalenti di formula (II) sono ad esempio quelli in cui le due valenze libere sono saturate con due gruppi ossidrilici, o con un gruppo ossidrilico ed un gruppo carbossilico, e sono composti comunemente reperibili in commercio.

Se il radicale R del farmaco o il radicale bivalente Y e/o W come sopra definiti contengono uno o più atomi di carbonio asimmetrici, i corrispondenti precursori possono essere

impiegati nella sintesi dei composti dell'invenzione sia in forma racemica che come singoli isomeri ottici.

Quando nella molecola dei composti dell'invenzione (formula I) è presente un gruppo funzionale salificabile, ad esempio un azoto amminico o eterociclico, è possibile utilizzare i sali corrispondenti dei composti dell'invenzione, per reazione in solvente organico come ad es. acetonitrile, tetraidrofurano, con una quantità equimolecolare del corrispondente acido, organico od inorganico.

Esempi di acidi organici utilizzabili sono i seguenti: acido ossalico, tartarico, maleico, succinico, citrico.

Esempi di acidi inorganici utilizzabili sono i seguenti: acido nitrico, cloridrico, solforico, fosforico. Preferiti sono acido nitrico e cloridrico.

I composti dell'invenzione, come detto, sono capaci di esercitare un marcato effetto protettivo verso le epatopatie e in generale sulle malattie a carico dell'apparato digerente, in particolare del tratto intestinale, in particolare coliti, gastriti, enteriti, duodeniti ed epatopatie. E' stato trovato che i composti dell'invenzione rispetto ai prodotti nativi non solo non sono tossici a livello dell'apparato digerente, ma inaspettatamente sono in grado di prevenire o ridurre le malattie a carico di questo apparato. Per esempio è nota l'efficacia del paracetamolo come analgesico, tuttavia questo composto provoca danni a livello epatico (tossicità epatica).

I nitrossi derivati del paracetamolo secondo l'invenzione, oltre ad essere efficaci farmaci analgesici, non hanno tossicità epatica, ma sono anche in grado di prevenire o ridurre danni epatici già esistenti (epatopatie).

I risultati ottenuti con i composti dell'invenzione sono ancora più sorprendenti se si considera che utilizzando un altro NO donor come ad es. il sodio nitroprussiato nelle patologie a carico dell'apparato digerente, non si alcuna protezione ma si ha un danno epatico. Inoltre questo farmaco induce una elevata ipotensione.

Come detto, i composti dell'invenzione esercitano un'azione benefica anche sui processi tumorali, quando usati nella profilassi o nella terapia. Come detto, le patologie su base infiammatoria vengono considerate forme precancerose, potendo successivamente evolvere a processi tumorali. Le patologie su base infiammatoria possono interessare sistemi diversi quali urogenitale, respiratorio, cutaneo, digerente, etc.

Pertanto il trattamento di queste patologie di natura infiammatoria assume un'importanza critica anche nella prevenzione e nel trattamento delle malattie tumorali.

Nel trattamento delle malattie tumorali i composti dell'invenzione possono essere utilizzati da soli o in combinazione con i trattamenti antitumorali noti, come ad es. la

somministrazione di farmaci chemioterapici, ad es. cisplatino, adriamicina o altri, o il trattamento radioterapico.

E' stato inaspettatamente trovato dalla Richiedente che i composti dell'invenzione quando usati in combinazione con i trattamenti tumorali sopra indicati, i farmaci dell'invenzione potenziano l'effetto terapeutico in maniera sinergica.

La somministrazione dei composti dell'invenzione può avvenire in modo simultaneo ai trattamenti chemioterapici o radioterapici, oppure precedentemente o successivamente ai trattamenti chemioterapici o radioterapici.

Preferibilmente i composti dell'invenzione vengono utilizzati per il trattamento e/o prevenzione del processo tumorale a carico dell'apparato digerente. I composti preferiti sono quelli sopra indicati.

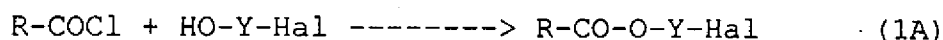
I composti dell'invenzione vengono preparati secondo metodi noti nell'arte.

In generale se nella molecola del farmaco o nelle le malattie dell'apparato digerente sono molecole dei radicali Y e W sono presenti più gruppi reattivi come ad esempio COOH e/o HX, essi devono venire protetti prima della reazione secondo i metodi noti nell'arte; ad esempio come descritto nel volume di Th. W. Greene : "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980.

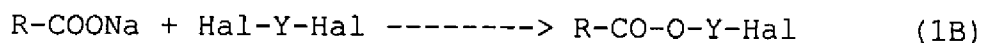
Gli acilalogenuri vengono preparati secondo i metodi noti nell'arte, ad es. mediante tionil o ossalil cloruro, alogenuri di P^{III} o P^V in solventi inerti nelle condizioni di reazione, come ad es. toluene, cloroformio, DMF, ecc.

1) Quando nella formula (I) L è un legame covalente e p = 0, e la valenza libera del radicale R del farmaco è saturata con un gruppo carbossilico, i metodi di sintesi per ottenere i corrispondenti nitrossiderivati sono i seguenti:

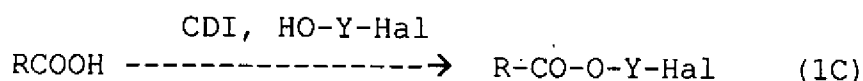
1.a) L'acilalogenuro del farmaco di formula R-CO-Cl viene fatto reagire con un alogenoalcol di formula HO-Y-Hal, in cui Y è come sopra definito e Hal è alogeno (Cl, Br, I).



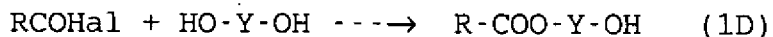
1.b) In alternativa, la reazione può essere condotta facendo reagire il sale sodico o potassico del farmaco con un dialogeno derivato di formula generale Y(Hal)₂, in cui Y e Hal sono come sopra definiti.



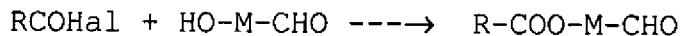
1.c) Oppure il farmaco di formula RCOOH viene trattato con un agente attivante il carbossile scelto tra N,N'carbonildi imidazolo (CDI), N-idrossibenzotriazolo e dicicloesilcarbodiimide in solvente come ad es. DMF, THF, cloroformio ecc. a una temperatura compresa tra -5°C e 50°C e fatto reagire in situ con un composto HO-Y-Hal, in cui Y e Hal sono come sopra definiti.



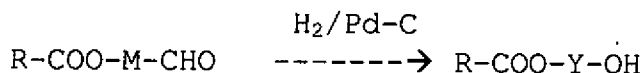
1.d) In alternativa, l'acilalogenuro del farmaco viene fatto reagire con un composto HO-Y-OH, in cui Y è come sopra definito, in presenza di una base, in un solvente organico inerte nelle condizioni di reazione secondo lo schema sotto riportato :



1.e) In alternativa alle sintesi precedenti l'acilalogenuro del farmaco viene fatto reagire con un composto HO-M-CHO, in cui M è un anello aromatico a 6 atomi di carbonio, oppure un radicale Y³ è come sopra definito, in presenza di una base, in un solvente organico inerte nelle condizioni di reazione secondo lo schema sotto riportato:

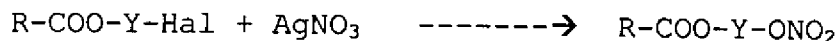


Il composto ottenuto viene sottoposto a idrogenazione in presenza di palladio su carbone a dare l'alcol corrispondente:



In cui Y è come sopra definito.

1.f) Quando i prodotti ottenuti nelle reazioni sopra descritte hanno formula R-COO-Y-Hal i nitrossiderivati corrispondenti sono ottenuti facendo reagire il composto R-CO-O-Y-Hal con AgNO₃ in solvente organico come acetonitrile, tetraidrofurano secondo lo schema:

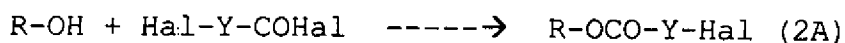


1.g) Quando i composti ottenuti nelle reazioni sopra descritte hanno formula R-COO-Y-OH i nitrossiderivati corrispondenti possono essere ottenuti per trattamento con acido nitrico fumante in solvente organico in condizioni anidre e in atmosfera inerte, in presenza di un acido inorganico diverso dall'acido nitrico, o con un acido organico, oppure di una anidride di uno o due acidi organici.

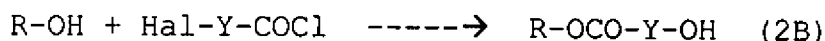
1.h) In alternativa, nei composti di formula R-COO-Y-OH il gruppo idrossile viene sottoposto ad alogenazione, ad es. con PBr₃, PCl₅, SOCl₂, PPh₃ + I₂, e poi fatto reagire con AgNO₃ in solvente organico come acetonitrile, tetraidrofurano.

2) Quando nella formula (I) L è un legame covalente e p = 0, e la valenza libera del radicale R del farmaco è saturata con un gruppo ossidrile, i metodi di sintesi per ottenere i corrispondenti nitrossiderivati sono i seguenti:

2.a) Per reazione del farmaco R-OH con un acil alogenuro di formula Hal-Y-COHal, dove Y e Hal sono come sopra definiti, secondo lo schema:



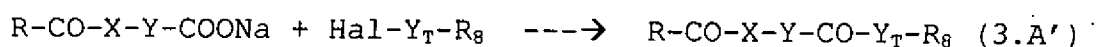
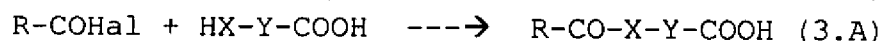
2.b) Per reazione del farmaco R-OH con un acil alogenuro di formula OH-Y-COHal, dove Y e Hal sono come sopra definiti, secondo lo schema:



2.c) Quando i composti ottenuti nelle reazioni sopra descritte hanno formula R-OCO-Y-Hal o R-OCO-Y-OH i nitrossi derivati corrispondenti sono ottenuti come descritto sopra in 1.f e 1.h rispettivamente.

3. Quando nella formula (I) $ep = 1$ ed $L = X$, in cui X è come sopra definito, oppure $L = CO$, e la valenza libera del radicale R del farmaco è saturata con un gruppo carbossilico, i metodi di sintesi per ottenere i corrispondenti nitrossiderivati sono i seguenti:

3.a) Per reazione tra l'acil alogenuro del farmaco e il composto di formula HX-Y-COOH, dove X e Y sono come sopra definiti, secondo i metodi noti nell'arte, a dare il composto R-CO-X-Y-COOH che viene trasformato nel corrispondente sale sodico e fatto reagire con un composto di formula Hal-Y_T-R₈ dove Hal e Y_T sono come sopra definiti e R₈ è Cl, Br, Iodio, OH:



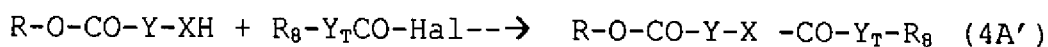
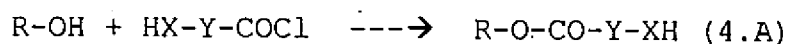
Se R₈ = OH il composto di formula (3.A') viene sottoposto ad alogenazione come descritto sopra in 1.h) se R₈ = Hal il composto di formula (3.A') viene fatto reagire con AgNO₃ in solvente organico come acetonitrile, tetraidrofurano:

3.b) Se Y_T è un alchilene lineare C₄, si fa reagire l'acido di formula (3.A) con trifenilfosfina in presenza di un agen-

te alogenante come CBr_4 , oppure N-bromosuccinimide in tetraidrofurano a dare il composto di formula (3.A') in cui $\text{R}_8 = \text{Br}$ che viene trasformato nel corrispondente nitrossiderivato come descritto in 1.h.

- 4) Quando nella formula (I) $p = 1$ ed $L = X$ oppure CO , e la valenza libera del radicale R del farmaco è saturata con un gruppo ossidrilico, i metodi di sintesi per ottenere i corrispondenti nitrossiderivati sono i seguenti:

- 4.a) Reazione del farmaco R-OH con un acil alogenuro di formula HX-Y-COHal , dove X e Y sono come sopra definiti, secondo i metodi noti nell'arte, a dare il composto R-O-CO-Y-XH che viene fatto reagire con un composto di formula $\text{R}_8\text{-Y}_T\text{-COHal}$ dove R_8 e Y_T sono come sopra definiti.



- 4.b) In alternativa, il farmaco R-OH viene fatto reagire con un composto di formula HX-Y-COOH , dove X e Y sono come sopra definiti, in presenza di dicilcoesilcarbodiimide come descritto in 1.c, a dare il composto R-O-CO-Y-XH , che viene fatto reagire con un composto di formula $\text{R}_8\text{-Y}_T\text{-COCl}$ dove R_8 e Y_T sono come sopra definiti a dare il seguente composto: $\text{R-O-CO-Y-X-CO-Y}_T\text{-R}_8$ (4.B)

Se $\text{R}_8 = \text{OH}$ il composto di formula (4.B) o di formula (4a') viene sottoposto ad alogenazione come sopra descritto in 1.h); se $\text{R}_8 = \text{Hal}$ il composto di formula (4.B)

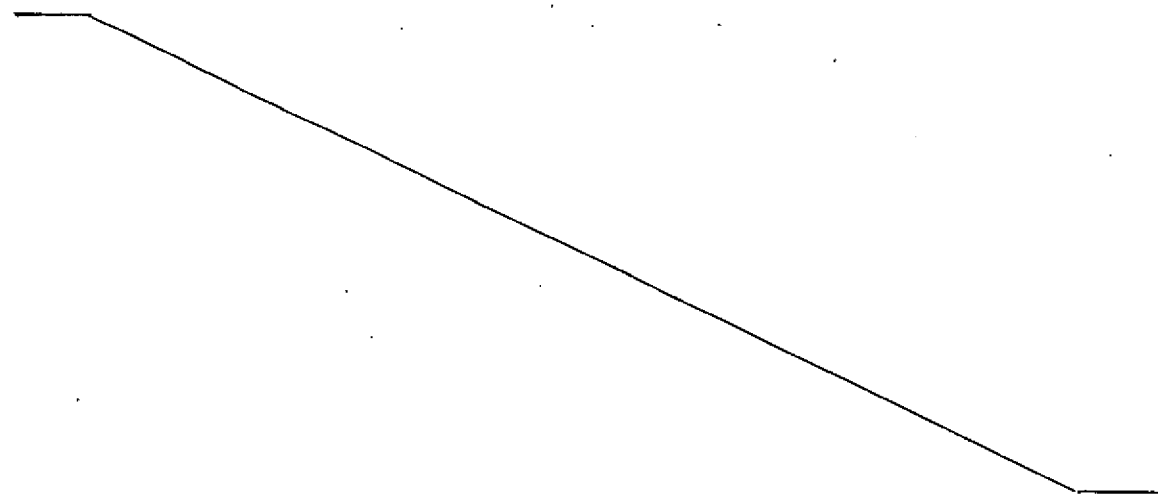
viene fatto reagire con AgNO_3 in solvente organico come acetone nitrile, tetraidrofurano.

I composti oggetto della presente invenzione sono formulati nelle corrispondenti composizioni farmaceutiche per uso parenterale, orale e topico secondo le tecniche ben note nel ramo, unitamente agli usuali eccipienti; si veda ad es. il volume "Remington's Pharmaceutical Sciences 15a Ed."

La quantità su base molare del principio attivo in queste formulazioni è la medesima, o inferiore, rispetto a quella usata come antiinfiammatorio e/o analgesico del corrispondente farmaco precursore.

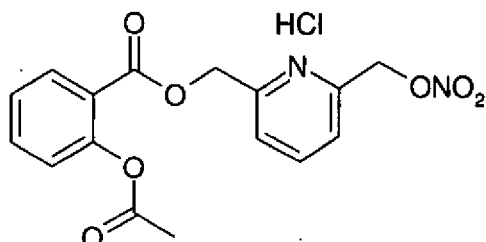
Le dosi giornaliere somministrabili sono quelle dei farmaci antiinfiammatori e/o analgesici precursori, o eventualmente inferiori. Le dosi giornaliere si possono trovare nelle pubblicazioni del ramo, come ad es. nel "Physician's Desk reference".

I seguenti esempi illustrano l'invenzione e non sono limitativi dell'ambito della medesima.



ESEMPI**ESEMPIO 1**

Sintesi di acido 2-acetilossibenzoico 6-(nitroossimetil)-2-metilpiridinil estere cloridrato di formula:

A) Sintesi di 2,6-bis-(clorometil)piridina

A tionil cloruro (11,6 ml, 158 mmoli), raffreddato a 0°C, si aggiunge molto lentamente 2,6-bis-(idrossimetil)piridina (4 g, 28 mmoli). La soluzione ottenuta si lascia sotto agitazione per 2 ore a temperatura ambiente, quindi si evapora a pressione ridotta il tionil cloruro in eccesso. Il residuo ottenuto si riprende con cloroformio e si evapora nuovamente a pressione ridotta per eliminare i residui di cloruro di tionile. Il grezzo si riprende con cloroformio e si lava con acqua. La fase organica si anidrifica su sodio solfato e si porta a secco ottenendo 4.81 g del prodotto come solido bianco avente p.f. = 76-78°C.

B) Sintesi di acido 2-acetilossibenzoico 6-(clorometil)-2-metilpiridinil estere

A una soluzione di acido acetilsalicilico (1,6g, 8,88 mmoli) in N,N'-dimetilformamide (20 ml) e sotto agitazione si aggiunge sodio etilato (0,64 g, 8,88 mmoli). Dopo 30 minuti la

soluzione ottenuta viene aggiunta a una soluzione di 2,6-bis-(clorometil)piridina (4,72 g, 26,81 mmoli) in N,N'-dimetilformamide (20 ml). La soluzione si lascia a temperatura ambiente per 7 giorni, sotto agitazione, quindi si diluisce con etere etilico e si lava con acqua. Le fasi organiche separate si anidrificano su sodio solfato e si evapora il solvente a pressione ridotta. Il grezzo di reazione si purifica mediante cromatografia su gel di silice eluendo con n-esano/etile acetato 7/3. Si ottengono 1.7 g del prodotto come olio giallo.

¹H-NMR (200MHz)(CDCl₃): 8,10(1H,d); 7,74(1H,t); 7,57(1H,t); 7,42(1H,d); 7,33(2H,m); 7,11(1H,d); 5,42(2H,s); 4,67(2H,s); 2,41(3H,s).

C) Sintesi di acido 2-acetilossibenzoico 6-(nitroossimetil)-2-metilpiridinil estere

A una soluzione di acido 2-acetilossibenzoico 6-(clorometil)-2-metilpiridinil estere (1,5 g, 4,7 mmoli) in acetonitrile (20 ml) tenuta sotto agitazione si aggiunge argento nitrato (1,3 g, 7,65 mmoli). La soluzione si scalda a 80°C, mantenendola al riparo dalla luce, sotto agitazione per 30 ore. Si filtra l'argento cloruro formatosi, si evapora il solvente. Il grezzo di reazione si purifica per cromatografia su gel di silice eluendo con n-esano/etil acetato 7/3. Si ottengono 1,2 g di prodotto come olio giallo.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz)(CDCl_3): 8,10(1H,d); 7,74(1H,t); 7,57(1H,t); 7,42(1H,d); 7,33(2H,m); 7,11(1H,d); 5,60(2H,s); 5,42(2H,s); 2,41(3H,s).

D) Sintesi di acido 2-acetilossibenzoico 6-(nitroossimetil)-2-metilpiridinil estere cloridrato

A una soluzione di acido 2-acetilossibenzoico 6-(nitroossimetil)-2-metilpiridinil estere (1 g, 2,88 mmoli) in etile acetato (20 ml) raffreddata a 0°C , si aggiunge sotto agitazione gocciolando una soluzione di etil acetato/HCl 5M. Si lascia per 1 ora a 0°C , quindi si fa rinvenire la temperatura fino a valori ambientali. Il precipitato formatosi si filtra e si lava con etere etilico. Si ottengono 900 mg di prodotto solido.

Analisi elementare

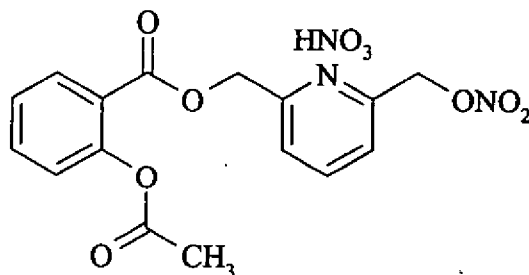
Calcolato C 50,21% H 3,95% N 7,31% Cl 9,26%

Trovato C 50,23% H 3,97% N 7,29% Cl 9,20%

$^1\text{H NMR}$ (200MHz) (CDCl_3): 8,10 (2H, m); 7,7 (1H, t); 7,56(2H, d); 7,48 (1H, t); 7,30(1H, d); 5,74 (2H, s); 5,43 (2H, s); 2,20 (3H, s).

ESEMPIO 2

Sintesi di acido 2-acetilossibenzoico 6-(nitroossimetil)-2-metilpiridinil estere nitrato di formula:



L'acido 2-acetilossibenzoico 6-(nitroossimetil)-2-metilpiridinil estere nitrato si ottiene partendo dall'acido 2-acetilossibenzoico-6-(nitroossimetil)-2-metilpiridinil estere isolato al passaggio C) dell'esempio 1.

A una soluzione di acido 2-acetilossibenzoico-6-(nitroossimetil)-2-metilpiridinil estere (g, 2,88 mmoli) in acetonitrile (10 ml) raffreddata a 0 °C, si aggiunge gocciolando, sotto agitazione, una soluzione di acido nitrico 65% (0,2 ml) in acetonitrile (2 ml). Si lascia per 2 ore a 0°C, quindi si fa rinvenire la temperatura fino a temperatura ambiente. Il precipitato formato si filtra e si lava con etere etilico. Si ottiene un grammo di prodotto come solido.

Analisi elementare

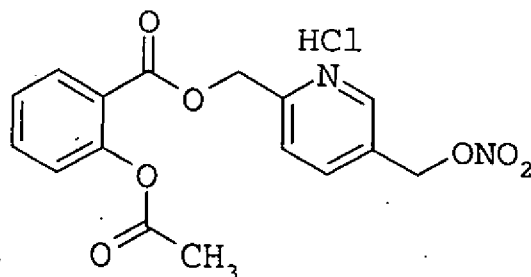
Calcolato C 46,95% H 3,69% N 10,26%

Trovato C 46,99% H 3,72% N 10,22%

¹H NMR (200MHz) (CDCl₃): 8,10 (1H, d); 7,9 (1H, t); 7,79(1H, t); 7,5 (3H, m); 7,30(1H, d); 5,73 (2H, s); 5,42 (2H, s); 2,20 (3H, s).

ESEMPIO 3

Sintesi di acido 2-acetilossibenzoico 5-(nitroossimetil)-2-metilpiridinil estere cloridrato di formula:



L'acido 2-acetilossibenzoico 5-(nitroossimetil)-2-metilpiridinil estere cloridrato viene sintetizzato secondo il procedimento descritto nell'esempio 1, partendo da acido acetil salicilico e 2,5-bis(clorometil)piridina:

A) Sintesi di 2,5-bis(clorometil)-piridina

Il composto viene sintetizzato secondo il procedimento descritto nell'esempio 1 A) partendo da 2,5-piridin-dimetanolo, sintetizzato a sua volta per riduzione con NaBH_4 in etanolo partendo da di-etil-2,5-piridin dicarbossilato come descritto nel brevetto JP 48029783.

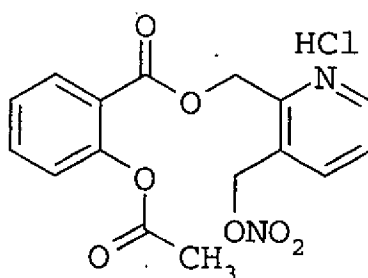
Analisi elementare

Calcolato C 50,21% H 3,95% N 7,32% Cl 9,26%

Trovato C 50,19% H 3,92% N 7,37% Cl 9,28%

ESEMPIO 4

Sintesi di acido 2-acetilossibenzoico 3-(nitroossimetil)-2-metilpiridinil estere cloridrato di formula:



L'acido 2-acetilossibenzoico 3-(nitroossimetil)-2-metilpiridinil estere cloridrato viene sintetizzato secondo il procedimento descritto nell'esempio 1, partendo da acido acetil salicilico e 2,3-bis(clorometil)piridina.

A) Sintesi di 2,3-bis(clorometil)-piridina

Il composto viene sintetizzato secondo il procedimento descritto nell'esempio 1 A) partendo da 2,3-piridin dimetanolo, sintetizzato a sua volta per riduzione con LiAlH_4 in etanolo partendo da di-metil-2,3-piridindicarbossilato come descritto in J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1972), (20), 2485-2490.

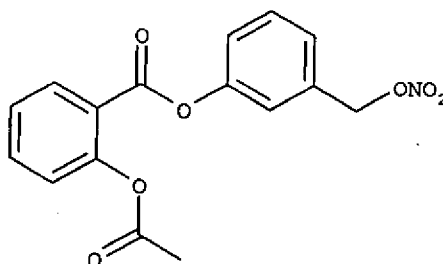
Analisi elementare

Calcolato C 50,21% H 3,95% N 7,32% Cl 9,26%

Trovato C 50,25% H 3,93% N 7,30% Cl 9,29%

ESEMPIO 5

Sintesi di 3-nitrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetosibenzico

A) Preparazione di 3-idrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico

3-idrossimetilfenolo (10 g, 0,08 moli) viene sciolto in toluene (50 ml) contenente trietilammina (9,8 g, 0,1 moli).

Alla soluzione così ottenuta si aggiunge, alla temperatura di 5-10°C, sotto agitazione, una soluzione del cloruro dell'acido acetilsalicilico (16 g, 0,08 moli) in toluene (50

ml). La miscela viene mantenuta a una temperatura compresa nell'intervallo sopra indicato, sotto agitazione per 2 ore, poi versata in acqua e quindi estratta con diclorometano (2 x 100 ml). La fase organica viene separata, lavata in successione con una soluzione di potassio carbonato al 25% p/v, con acqua, con una soluzione di acido cloridrico 3%, ed infine di nuovo con acqua, poi anidrificata su sodio solfato ed il solvente evaporato sotto vuoto. Il residuo viene cristallizzato da isopropanolo. Si ottiene il 3-idrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico (45,8 g, 0,16 moli, resa 80%).

P.f.: 79-81°C.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2,29 (s, 3H); 4,71 (s, 2H); 7,07-8,2 (m, aromatici, 8H).

B) Nitrazione con acido nitrico fumante, in presenza di acido solforico, di 3-idrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico

Una soluzione di acido nitrico fumante (3,92 g, 62,2 mmoli, 3 moli rispetto alle moli dell'idrossiestere in reazione) e acido solforico 96% (6,10 g, 62,2 mmoli, 3 moli rispetto alle moli dell'idrossiestere in reazione) in diclorometano (25 ml) viene raffreddata a 0°C ed addizionata nel periodo di 1 ora, sotto agitazione e in atmosfera di azoto, di una soluzione di 3-idrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico (6 g, 20,7 mmoli) in 25 ml di diclorometano. La miscela viene poi diluita con diclorometano (50 ml) e versata in

(HF 2327/061)

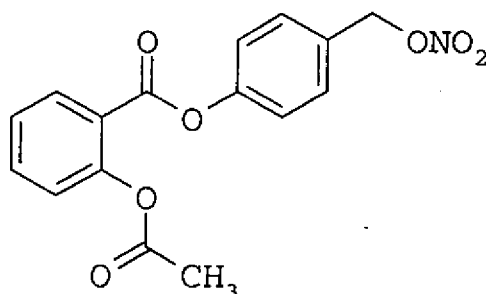
acqua e ghiaccio (100 g). La fase organica viene separata, lavata con acqua, anidrificata su sodio solfato ed il solvente evaporato sotto vuoto. Il residuo viene cristallizzato da isopropanolo ottenendo il 3-nitrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico (5,6 g, 17 mmoli, resa 82%).

P.f.: 61-62°C.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2,31 (s, 3H); 5,44 (s, 2H); 7,16-8,22 (m, aromatici, 8H).

ESEMPIO 6

Sintesi dell'acido 2-(acetilossi)benzoico 4-(nitrossimetil)fenil estere



A) Sintesi dell'acido 2-(acetossi)benzoico 3-(formil)fenil estere

Ad una miscela di 4-idrossibenzaldeide (20,75 g, 0,17 moli) e trietilammina (0,205 g, 2,4 mmoli) in cloruro di metilene (300 ml) tenuta sotto agitazione, in atmosfera inerte di azoto, raffreddando a temperatura compresa tra -5°C e 0°C, viene aggiunto, a piccole porzioni in un'ora, acetilsaliciloil cloruro (41,25 g, 0,21 moli). Dopo 15 minuti si aggiunge acqua (250 ml) e si separano le fasi. La fase acquosa viene recuperata ed estratta a parte con metilene cloruro. Si riuniscono

le fasi organiche, si lavano con una soluzione di carbonato al 5% (150 ml x 2) e poi con acqua (125 ml x 2). Si anidrifica la fase organica con solfato di sodio in presenza di carbone decolorante. Si filtra sotto vuoto e si evapora il solvente a pressione ridotta e a una temperatura del bagno inferiore a 40°C, ottenendo 48,2 g di acido 2-(acetilossi)benzoico 4-(formil)fenil estere. Il grezzo di reazione viene usato senza ulteriore purificazione.

B) Sintesi dell'acido 2-(acetilossi)benzoico 4-(idrossimetil)fenil estere

Una soluzione di acido 2-(acetilossi)benzoico 4-(formil)fenil (48,2 g, 0,18 moli) estere in acetato di etile (500 ml) viene idrogenata in presenza di palladio 5% su carbone (4 g) a temperatura ambiente, a pressione di idrogeno di circa 2,5 atm, sotto agitazione. Dopo 30 minuti si scarica il reattore, si allontana il catalizzatore per filtrazione in atmosfera di azoto.

La fase organica viene lavata con una soluzione di bicarbonato di sodio al 5% e poi con acqua. Si anidrifica con solfato di sodio e il solvente si evapora a pressione ridotta e il residuo viene utilizzato senza ulteriore purificazione.

C) Sintesi dell'acido 2-(acetilossi)benzoico 4-(clorometil)fenil estere

Ad una miscela di acido 2-(acetilossi)benzoico 4-(idrossimetil)fenil (51,5 g, 0,18 moli) e SOCl_2 (153 ml) tenuta sotto

agitazione, si aggiunge a temperatura ambiente, dimetilformamide (140 ml) e si lascia sotto agitazione per un'ora. Alla fine si evapora il cloruro di tionile a pressione ridotta a una temperatura del bagno inferiore a 40°C. Le tracce di cloruro di tionile nel composto vengono eliminate riprendendo il solido con toluene (60 x 2), che viene poi allontanato per evaporazione a pressione ridotta a una temperatura del bagno inferiore a 40°C. Il grezzo viene purificato mediante cristallizzazione con etere isopropilico a dare acido 2-(acetilossi)benzoico 4-(clorometil)fenil estere (32.9 g, 0,10 moli). Resa 60%.

^1H NMR: 8,25 (1H, d); 7,68 (1H, t); 7,43 (3H, m); 7,20 (3H, m); 4,60 (2H, s); 2,34 (3H, s).

D) Sintesi dell'acido 2-(acetilossi)benzoico 4-(nitrossimetil)fenil estere

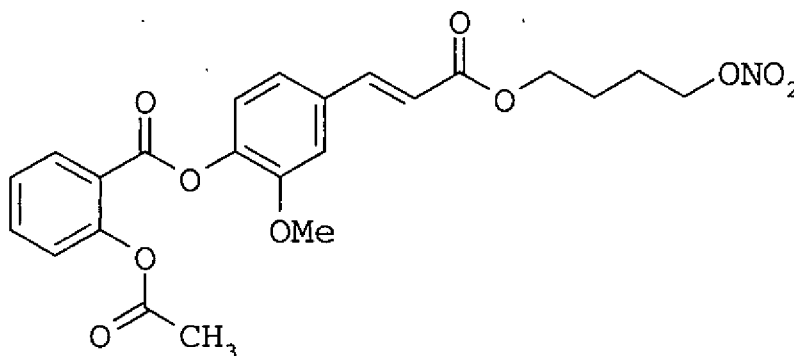
Ad una soluzione di acido 2-(acetilossi)benzoico 4-(clorometil)fenil estere (32,9g, 0,10 moli) in acetonitrile viene aggiunto argento nitrato (22,2 g, 0,12 moli), sotto agitazione, al riparo dalla luce. Si scalda a 70°C per 4 ore e poi si raffredda a temperatura ambiente. Si filtra il precipitato e si evapora il solvente a pressione ridotta.

Il residuo viene purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con esano/acetato di etile (7:3 v/v) a dare acido 2-(acetilossi)benzoico 4-(nitrossimetil)fenil estere (16,6 g, 0,05 moli). Pf. 86-88°C. Resa 50%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8,21 (1H, dd); 7,66 (1H, dt); 7,42 (3H, m); 7,20 (3H, m); 5,40 (2H, s), 2,25 (3H, s).

ESEMPIO 7

Sintesi dell' acido trans -3-[4-[2-(acetilossi)benzoilossi]-3-metossifenil]-2-propenoico 4-(nitroossi) butil estere



A) Sintesi dell'acido trans -3-[4-idrossi-3-metossifenil]-2-propenoico 4-bromo butil estere

Ad una soluzione di acido ferulico (10 g, 51,5 mmoli) in THF (400 ml) e raffreddata in un bagno ad acqua, si aggiungono nell'ordine trifenilfosfina (27,01 g, 103 mmoli) e tetrabromuro di carbonio (34,1 g, 103 mmoli). La miscela viene tenuta sotto agitazione per 5 ore a temperatura ambiente. Terminata la reazione si filtra il trifenilfosfinossido e si evapora il solvente a pressione ridotta. Il residuo viene purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con esano/acetato d'etile (7:3 v/v). Si ottengono 7,75 g di acido trans -3-[4-idrossi-3-metossifenil]-2-propenoico 4-bromobutil ester come solido bianco. Pf. 86-89°C. Resa 46%.

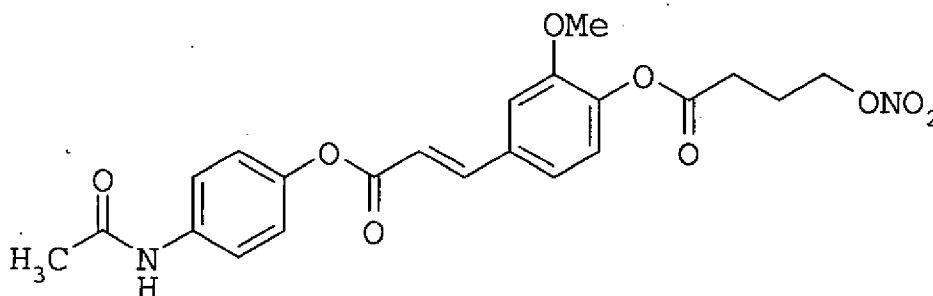
B) Sintesi dell' acido trans -3-[4-[2-(acetilossi) benzoilos-
si]-3-metossifenil]-2-propenoico 4-bromo butil estere

Ad una soluzione di acido trans 3-[4-idrossi-3-metossifenil]-2-propenoico 4-bromo butil estere (2 g, 6,1 mmoli) in CHCl_3 (20 ml) si aggiunge una miscela di acido acetilsalicylico (1,1 g, 6,1 mmoli) in DMF (2 ml) e si raffredda a 0°C , quindi si aggiungono DCC (1,50 g, 7,2 mmoli) e DMAP (74 mg, 6×10^{-3} mmoli). Si lascia alla medesima temperatura per 30 minuti e a temperatura ambiente per 16 ore. Si filtra il precipitato e si evapora il solvente a pressione ridotta. Il residuo viene sciolto in acetato di etile (100 ml x 2 volte) e lavato con acqua e NaCl. Si anidrifica la fase organica e si evapora il solvente a pressione ridotta.

Il residuo viene purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con esano/acetato di etile (8:2 v/v) a dare l'acido trans -3-[4-[2-(acetilossi)benzoilossi]-3-metossifenil]-2-propenoico 4-bromo butil estere (1,1 g, Resa 37%).
 $^1\text{H NMR CDCl}_3$: 8,25 (1H, d); 7,65 (2H, m); 7,40 (1H, t); 7,20 (4H, m); 6,39 (1H, d); 4,25 (2H, t); 3,85 (3H, s); 3,47 (2H, t); 2,29 (3H, s); 2,01 (2H, m); 1,89 (2H, m).

ESEMPIO 8

Sintesi dell' acido trans-3-[4-(4'-nitroossibutirilossi)-3-metossifenil]-2-propenoico 4-(acetilammino)fenil estere



A) Sintesi dell'acido trans-3-[4-acetiossi-3-metossifenil]-2-propenoico

Ad una soluzione di acido ferulico (5 g, 25,75 mmoli) in piridina (75 ml) raffreddata a 0°C e al riparo dalla luce, si aggiunge a piccole porzioni anidride acetica (13,14 g, 128,7 mmoli). Al termine dell'aggiunta si fa rinvenire la temperatura fino a temperatura ambiente mantenendo la soluzione sotto agitazione magnetica per 24 ore. Si aggiunge HCl 18,5 % (160 ml) fino a pH 2, si estrae con acetato di etile e la fase organica viene anidrificata e il solvente viene evaporato a pressione ridotta. Si ottengono 5,15 g di acido trans-3-[4-acetilossi-3-metossifenil]-2-propenoico come solido bianco. P.f. 199-205. Resa 85%.

B) Sintesi del trans-3-[4-acetilossi-3-metossifenil]-2-propenoil cloruro

Ad una sospensione acido trans-3-[4-acetiossi-3-metossifenil]-2-propenoico (4 g, 16,93 mmoli) in toluene (70 ml) e dimetilformammide (10 ml) raffreddata in un bagno di ghiac-

cio si gocciola cloruro di ossalile (4,30 g, 33,87 mmoli). La miscela viene mantenuta sotto agitazione a 0°C per 1 ora quindi si fa rinvenire la temperatura fino a temperatura ambiente e si lascia per 2 ore. Si elimina il solvente a pressione ridotta e il grezzo viene utilizzato senza ulteriore purificazione.

C) Sintesi dell' acido trans-3-[4-acetilossi-3-metossifenil]-2-propenoico 4-(acetilammino)fenil estere

Ad una soluzione di paracetamolo (2,56 g, 16,92 mmoli) in piridina (20 ml) raffreddata in un bagno di ghiaccio si gocciola trans-3-[4-acetiossi-3-metossifenil]-2-propenoil cloruro (4,31 g, 16,92 mmoli) sciolto in acetone (45 ml). La miscela viene mantenuta sotto agitazione in ghiaccio per 3 ore quindi si versa in acqua (300 ml) e si filtra il precipitato che viene triturato con esano a dare acido trans-3-[4-acetilossi-3-metossifenil]-2-propenoico 4-(acetilammino)fenil estere (4,38 g) come solido arancione. P.f. 246-250°C. Resa 70%.

D) Sintesi dell' acido trans-3-[4-idrossi-3-metossifenil]-2-propenoico 4-(acetilammino)fenil estere

Ad una soluzione di acido trans-3-[4-acetilossi-3-metossifenil]-2-propenoico 4-(acetilammino)fenil estere (4,2 g, 11,37 mmoli) in metanolo (650 ml) e tetraidrofurano (850 ml) si aggiunge carbonato di potassio (9,11 g, 65,95 mmoli) sciolto in acqua (50 ml) e si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. Si filtra il precipitato e si porta la so-

luzione a pH 6 con HCl 5% (15 ml). Si estrae con acetato di etile e la fase organica viene anidrificata e privata del solvente a pressione ridotta. Il grezzo viene purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con cloroformio/metanolo (9/0,5 v/v). Si ottiene acido trans-3-[4-idrossi-3-metossifenil]-2-propenoico 4-(acetilammino)fenil estere (2,1 g) come solido bianco. P.f. 185-195 °C. Resa 56%.

¹H NMR (CDCl₃): 10 (1H, s); 9,8 (1H, s); 7,8 (1H, d); 7,7 (2H, d); 7,3 (2H, d); 7,1 (2H, d); 6,9 (1H, d); 6,7 (1H, d); 3,8 (3H, s); 2 (3H, s).

E) Sintesi di acido trans-3-[4-(4'-bromobutirrilossi)-3-metossifenil]-2-propenoico 4-(acetilammino)fenil estere.

Ad una soluzione di acido trans-3-[4-idrossi-3-metossifenil]-2-propenoico 4-(acetilammino)fenil estere (1,6 g, 4,8 mmoli) in piridina (12 ml) raffreddata in bagno di ghiaccio si gocciola 4-bromobutirril cloruro (1,3 g, 7,2 mmoli) sciolto in acetone (15 ml) e si mantiene sotto agitazione per 7 ore. Si versa in acqua e ghiaccio, si filtra il precipitato che si tratta con esano. Si ottiene acido trans-3-[4-(4'-bromobutirrilossi)-3-metossifenil]-2-propenoico 4-(acetilammino)fenil estere (1,8 g). Resa 67%.

F) Sintesi dell' acido trans-3-[4-(4'-nitroossibutirrilossi)-3-metossifenil]-2-propenoico 4-(acetilammino)fenil estere

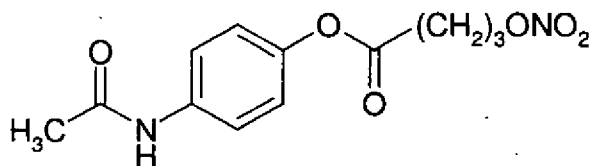
Ad una soluzione di trans-3-[4-(4'-bromobutirrilossi)-3-metossifenil]-2-propenoico 4-(acetilammino)fenil estere (1,8

g, 3,78 mmoli) in acetonitrile (100 ml) si aggiunge, al riparo dalla luce, argento nitrato (1,28 g, 7,56 mmoli). Si lascia ad 80°C per 13 ore quindi si filtra il precipitato. Il grezzo viene purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con esano/acetato di etile (3/7 v/v). Si ottiene trans-3-[4-(4'-nitrossibutirilossi)-3-metossifenil]-2-propenoico 4-(acetilammino)fenil estere

¹H NMR (CDCl₃): 7,8 (1H, d); 7,5 (3H, m); 7,1 (5H, m); 6,5 (1H, d); 4,6 (2H, t); 3,8 (3H, s); 2,7 (2H, t); 2,17 (5H, m).

ESEMPIO 9

Sintesi di acido 4-nitroossibutanoico 4'-acetilamino fenil estere



A) Preparazione di acido 4-bromobutanoico 4'-acetilamino fenil estere

A una soluzione di acido 4-bromobutirrico (4,6 g, 27,6 mmoli) in cloroformio (45 ml) e N,N-dimetilformamide (20 ml) si aggiungono paracetamolo (4,17 g, 27,6 mmoli), N,N'-dicicloesil carbodiimide (8,42 g; 40,8 mmoli) e 4-dimetil aminopiridina (0,15 g, 1,25 mmoli). La miscela di reazione viene tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 72 ore, filtrata ed evaporata sotto vuoto. Il grezzo di reazione viene ripreso con etile acetato e lavato con salamoia e poi con ac-

(HF 2327/061)

qua. La fase organica viene anidrificata su sodio solfato e poi evaporata sotto vuoto.

Il residuo viene purificato per cromatografia su gel di silice, eluendo con n-esano/etile acetato 4/6 (rapporto V/V). Si ottengono 5,33 g del prodotto come solido bianco.

P.f. = 108-110°C.

B) Preparazione di acido 4-nitroossibutanoico 4'-acetilamino fenil estere

A una soluzione di acido 4-bromobutanoico 4'-acetilamino fenil estere (5,33 g, 17,8 mmoli) in acetonitrile (80 ml) si aggiunge argento nitrato (4,56 g, 26,9 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata per 16 ore in assenza di luce a 80°C, poi raffreddata a temperatura ambiente, filtrata per allontanare i sali d'argento, ed evaporata a pressione ridotta. Il residuo viene purificato per cromatografia su gel di silice, eluendo con n-esano/etile acetato 4/6. Si ottengono 4,1 g del prodotto come solido bianco.

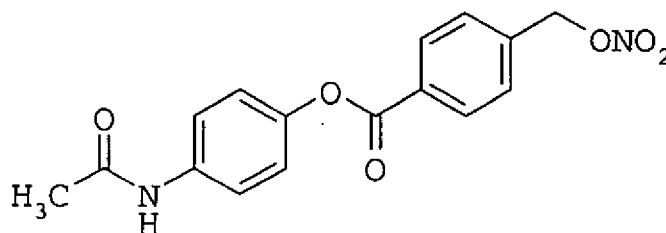
P.f. = 80-83°C.

Analisi elementare:	C	H	N
calc.	51,07%	4,99%	9,92%
trov.	51,06%	5,00%	9,90%

¹H NMR (CDCl₃): 7,55 (1H, s); 7,49 (2H, d); 7,02 (2H, d); 4,58 (2H, t); 2,71 (2H, t); 2,19 (2H, m); 2,14 (3H, s).

ESEMPIO 10

Sintesi di acido 4-(nitroossimetil)-benzoico 4-acetilamino fenil estere



A) Preparazione di acido 4-(clorometil)-benzoico 4-acetilamino fenil estere

Ad una soluzione di paracetamolo (2 g, 13,23 mmoli) in tetraidrofurano (80 ml), si aggiungono trietilammina (1,34 g, 13,23 mmoli) e 4-(clorometil)-benzoilcloruro (2,5 g, 13,23 mmoli). La miscela di reazione viene tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore, quindi si evapora il solvente a pressione ridotta e il grezzo di reazione viene purificato per cromatografia su gel di silice, eluendo con cloruro di metilene/metanolo 20/0,5 (rapporto v/v) a dare 2,6 g di acido 4-(clorometil)-benzoico 4-acetilamino fenil estere. (Resa 65%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8,1 (2H, d); 7,69 (2H, d); 7,45 (2H, d); 7,02 (2H, d); 4,9 (2H, s); 2,14 (3H, s).

B) Preparazione di acido 4-(nitroossimetil)-benzoico 4-acetilamino fenil estere

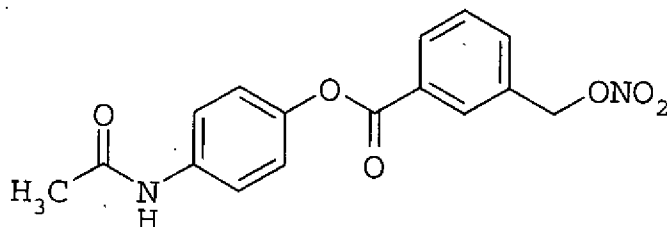
A una soluzione acido 4-(clorometil)-benzoico 4-acetilamino fenil estere (2 g, 6,6 mmoli) in acetonitrile (80 ml) si aggiunge argento nitrato (2,24 g, 13,18 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata per 20 ore in assenza di luce a
(HF 2327/061)

60°C, poi raffreddata a temperatura ambiente, filtrata per allontanare i sali d'argento, ed evaporata a pressione ridotta. Il residuo viene purificato per cromatografia su gel di silice, eluendo con n-esano/etile acetato 3/7 (rapporto v/v). Si ottengono 1,13 g di acido 4-(nitroossimetil)-benzoico 4-acetilamino fenil estere. (Resa 52%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8,1 (2H, d); 7,69 (2H, d); 7,45 (2H, d); 7,02 (2H, d); 5,74 (2H, s); 2,14 (3H, s).

ESEMPIO 11

Preparazione di acido 3-(nitroossimetil)-benzoico 4-acetilamino fenil estere



A) Preparazione di acido 3-(clorometil)-benzoico 4-acetilamino fenil estere

Ad una soluzione di paracetamolo (2 g, 13,23 mmoli) in tetraidrofurano (80 ml), si aggiungono trietilammina (1,34 g, 13,23 mmoli) e 4-(clorometil)-benzoilcloruro (2,5 g, 13,23 mmoli). La miscela di reazione viene tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore, quindi si evapora il solvente a pressione ridotta e il grezzo di reazione viene purificato per cromatografia su gel di silice, eluendo con cloruro di metilene/metanolo 20/0,5 (rapporto v/v) a dare 2,9 g di acido 3-(clorometil)-benzoico 4-acetilamino fenil estere. (Resa 73%)

(HF 2327/061)

^1H NMR (CDCl_3): 8,1 (1H, s); 8,02 (1H,d); 7,77 (1H, d); 7,65 (1H, m); 7,45 (2H, d); 7,02 (2H,d); 4,9 (2H, s); 2,14 (3H, s).

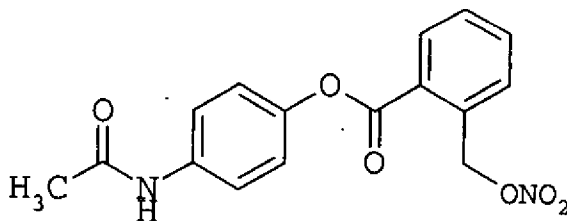
B) Preparazione di acido 3-(nitroossimetil)-benzoico 4-acetilamino fenil estere

A una soluzione acido 3-(clorometil)-benzoico 4-acetilamino fenil estere (2,5 g, 8,2 mmoli) in acetonitrile (80 ml) si aggiunge argento nitrato (2,8 g, 16,4 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata per 20 ore in assenza di luce a 60°C , poi raffreddata a temperatura ambiente, filtrata per allontanare i sali d'argento, ed evaporata a pressione ridotta. Il residuo viene purificato per cromatografia su gel di silice, eluendo con n-esano/etile acetato 3/7 (rapporto v/v). Si ottengono 1,5 g di acido 3-(nitroossimetil)-benzoico 4-acetilamino fenil estere. (Resa 55%)

^1H NMR (CDCl_3): 8,1 (1H, s); 8,02 (1H,d); 7,77 (1H, d); 7,65 (1H, m); 7,45 (2H, d); 7,02 (2H,d); 5,74 (2H, s); 2,14 (3H, s).

ESEMPIO 12

Sintesi di acido 2-(nitroossimetil)-benzoico 4-acetilamino fenil estere



A) Preparazione di 2-(clorometil)-benzoilcloruro

A cloruro di tionile (35 ml) raffreddato a 0°C con bagno a ghiaccio, si aggiunge l'acido 2-idrossimetilbenzoico (4 g, (HF 2327/061)

26,3 mmoli). Si fa rinvenire la temperatura fino a temperatura ambiente e si lascia sotto agitazione per 2 ore, quindi si evapora a pressione ridotta e si riprende 3 volte con cloroformio per eliminare completamente il cloruro di tionile. Il grezzo di reazione viene utilizzato senza ulteriore purificazione.

B) Preparazione di acido 2-(clorometil)-benzoico 4-acetilamino fenil estere

Ad una soluzione di paracetamolo (2 g, 13,23 mmoli) in tetraidrofurano (80 ml), si aggiungono trietilammina (1,34 g, 13,23 mmoli) e 2-(clorometil)-benzoilcloruro (2,5 g, 13,23 mmoli). La miscela di reazione viene tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore, quindi si evapora il solvente a pressione ridotta e il grezzo di reazione viene purificato per cromatografia su gel di silice, eluendo con cloruro di metilene/metanolo 20/0,5 (rapporto v/v) a dare 1,9 g di acido 2-(clorometil)-benzoico 4-acetilammino fenil estere. (Resa 47%)

^1H NMR (CDCl_3): 8,22 (1H, d); 7,41 (5H, m); 7,02 (2H, d); 4,9 (2H, s); 2,14 (3H, s).

C) Preparazione di acido 2-(nitroossimetil)-benzoico 4-acetilamino fenil estere

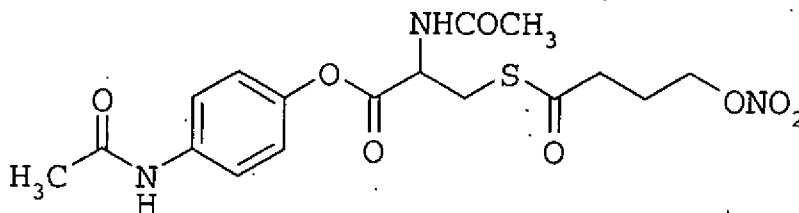
A una soluzione acido 2-(clorometil)-benzoico 4-acetilamino fenil estere (1,5 g, 4,9 mmoli) in acetonitrile (80 ml) si aggiunge argento nitrato (1,68 g, 9,8 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata per 20 ore in assenza di luce a

60°C, poi raffreddata a temperatura ambiente, filtrata per allontanare i sali d'argento, ed evaporata a pressione ridotta. Il residuo viene purificato per cromatografia su gel di silice, eluendo con n-esano/etile acetato 3/7 (rapporto v/v). Si ottengono 0,77 g di acido 2-(nitroossimetil)-benzoico 4-acetilamino fenil estere. (Resa 48%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8,22 (1H, d); 7,41 (5H, m); 7,02 (2H, d); 5.40 (2H, s); 2,14 (3H, s).

ESEMPIO 13

Sintesi di acido 2-acetilammino-3-(4-nitroossibutirril)-3-mercaptopropionico 4-acetilammino fenil estere



A) Preparazione di acido 2-acetilammino-3-(4-bromobutirril)-3-mercaptopropionico

Ad una soluzione di acido 4-bromobutirrico (3 g, 17,9 mmoli) in 35 ml di cloroformio si aggiunge carbonil-diimidazolo (2,9 g, 17,9 mmoli) e si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente per un'ora. Quindi si aggiunge N-acetilcisteina (2,9 g, 17,9 mmoli), etilato di sodio (40 mg, 0,58 mmoli) e dimetilformammide (5 ml) e si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente per 15 ore. Si aggiunge HCl diluito e si separa la fase organica. La fase acquosa portata a pH 3-3,5 viene estratta con etile acetato. Le fasi organi-

che riunite vengono anidrificate con solfato di sodio e evaporate a pressione ridotta. Il grezzo di reazione viene purificato mediante cromatografia su gel di silice, eluendo con cloroformio/etile acetato 3/7 (rapporto v/v). Si ottengono 2,06 g di acido 2-acetilamino-3-(4-bromobutirril)-3-mercaptopropionico (Resa 37%)

^1H NMR (CDCl_3): 10,0 (1H, s); 6,89 (1H, d); 4,78 (1H, m); 3,40 (4H, m); 2,77 (2H, t); 2,18 (2H, m); 2,04 (3H, s).

B) Preparazione di acido 2-acetilammino-3-(4-bromobutirril)-3-mercaptopropionico 4-acetilammino fenil estere

Ad una soluzione di acido 2-acetilammino-3-(4-bromobutirril)-3-mercaptopropionico in cloroformio (20 ml) e dimetilformamide (20 ml), raffreddata a 0°C con bagno di ghiaccio si aggiungono paracetamolo (1 g, 7,2 mmoli), dicicloesilcarbodiimide (1,17 g, 5,6 mmoli) e N,N-dimetil amino-piridina (90 mg). Si fa rinvenire la temperatura a temperatura ambiente e si lascia sotto agitazione per 24 ore. Si filtra il precipitato e si lava la fase organica con acqua. La fase organica viene anidrificata con solfato di sodio e il solvente evaporato a pressione ridotta. Il grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con cloruro di metilene/metanolo 20/0,5 (rapporto v/v). Si ottengono 0,6 g di acido 2-acetilammino-3-(4-bromobutirril)-3-mercaptopropionico 4-acetilammino fenil estere. (Resa 32%)

^1H NMR (CDCl_3): 7,45 (2H, d); 7,00(2H, m); 4,80 (1H, m); 3,52 (2H, t); 3,32 (2H,d); 2,7 (2H,t); 2,1 (2H, m); 2,00 (3H, s).

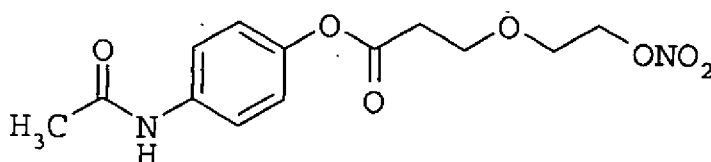
C) Preparazione di acido 2-acetilammino-3- (4-nitroossi butirril)-3-mercaptopropionico 4-acetilammino fenil estere

A una soluzione acido 2-acetilammino-(4-bromobutirril)-3-mercaptopropionico 4-acetilammino fenil estere (0,5 g, 1,26 mmoli) in acetonitrile (40 ml) si aggiunge argento nitrate (0,43 g, 2,52 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata per 20 ore in assenza di luce a 80°C , poi raffreddata a temperatura ambiente, filtrata per allontanare i sali d'argento, ed evaporata a pressione ridotta. Il residuo viene purificato per cromatografia su gel di silice, eluendo con n-esano/etile acetato 3/7 (rapporto v/v). Si ottengono 0,31 g di acido 2-acetilammino-3- (4-nitroossibutirril)-3-mercaptopropionico 4-acetilammino fenil estere. (Resa 63%)

^1H NMR (CDCl_3): 7,45 (2H, d); 7,00(2H, m); 4,80 (1H, m); 4,57 (2H, t); 3,32 (2H,d); 2,7 (2H,t); 2,1 (2H, m); 2,00 (3H, s).

ESEMPIO 14

Sintesi di acido 3-[(2-nitroossi)etilossi]propanoico 4-acetilammino fenil estere



A) Preparazione di acido 3-[(2-idrossi)etilossi]propanoico 4-acetilammino fenil estere

Ad una soluzione di paracetamolo (5 g, 33,6 mmoli) in cloroformio (80 ml) e dimetilformammide (80 ml), raffreddata a 0°C con bagno di ghiaccio si aggiungono acido 3-[(2-idrossi)etilossi]propanoico (3 g, 22,38 mmoli), dicicloesilcarbodiimide (6,9 g, 33,6 mmoli) e dimetilaminopiridina (0,2 g, 1,68 mmoli). Si fa rinvenire la temperatura fino a temperatura ambiente e si lascia sotto agitazione per 24 ore. Si filtra il precipitato e si lava la fase organica con acqua e si estrae con cloroformio. La fase organica viene anidrificata con solfato di sodio e il solvente evaporato a pressione ridotta. Il grezzo viene purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con cloruro di metilene/metanolo 20/0,5 (rapporto v/v). Si ottengono 1,3 g di acido 3-[(2-idrossi)etilossi]propanoico 4-acetilammino fenil estere. (Resa 33%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7,45 (2H, d); 7,02 (2H, d); 4,40 (2H, t); 3,75 (6H, m); 2,14 (3H, s).

B) Preparazione di acido 3-[(2-iodo)etilossi]propanoico 4-acetilammino fenil estere

Ad una soluzione di 3-[(2-idrossi)etilossi]propanoico 4-acetilammino fenil estere (1,5 g, 5,6 mmoli), imidazolo (0,57 g, 8,4 mmoli) e trifenilfosfina (1,9 g, 7,28 mmoli) in etere (15 ml) e acetonitrile (10 ml) raffreddata a 0°C con bagno di ghiaccio, si aggiunge iodio (1,99 g, 7,84 mmoli) e si lascia

sotto agitazione a 0°C per 2 ore. Quindi si fa rinvenire la temperatura a temperatura ambiente, si aggiunge esano, si filtra il precipitato e si evapora il solvente a pressione ridotta. Il grezzo viene purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con esano/etil acetato 3/7 (rapporto v/v). Si ottiene 1 g di acido 3-[(2-iodo)etilossi]propanoico 4-acetilammino fenil estere.

(Resa 48%)

¹H NMR (CDCl₃): 7,45 (2H, d); 7,02(2H, d); 4,40 (2H, t); 3,75 (4H,t); 3,54 (2H, t); 2,14 (3H, s).

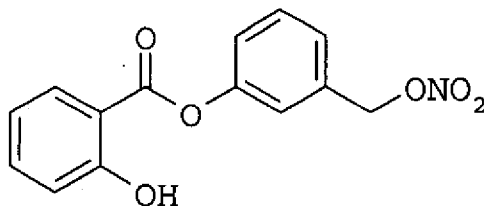
C) Preparazione di acido 3-[(2-nitroso)etilossi]propanoico 4-acetilammino fenil estere

A una soluzione di acido 3-[(2-iodo)etilossi]propanoico 4-acetilammino fenil estere (1 g, 2,64 mmoli) in acetonitrile (40 ml) si aggiunge argento nitrato (0,9 g, 5,28 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata per 5 ore in assenza di luce a 60°C, poi raffreddata a temperatura ambiente, filtrata per allontanare i sali d'argento, ed evaporata a pressione ridotta. Il residuo viene purificato per cromatografia su gel di silice, eluendo con n-esano/etile acetato 3/7 (rapporto v/v). Si ottengono 0,46 g di acido 3-[(2-nitroso) etilossi]propanoico 4-acetilammino fenil estere. (Resa 56%)

¹H NMR (CDCl₃): 7,45 (2H, d); 7,02(2H, d); 4,58 (2H, t); 4,40 (2H, t); 3,75 (4H, t); 2,14 (3H, s).

ESEMPIO 15

Sintesi dell'acido 2-idrossibenzoico 3-(nitrossimetil) fenil estere



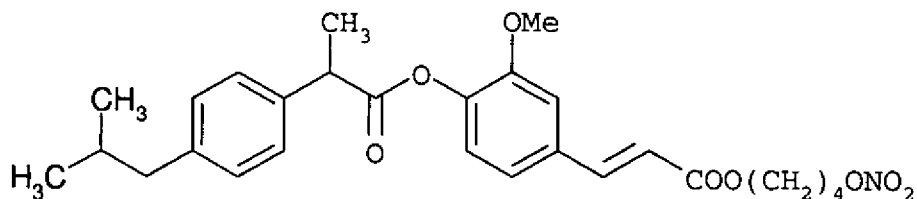
Ad una soluzione di 2-(acetilossi)benzoico 3-(nitrossimetil)fenilestere (2 g, 6,04 mmol), ottenuto come descritto nell'esempio 5, in tetraidrofurano (10 ml), metanolo (5 ml) e acqua (4 ml) viene aggiunto l'imidazolo (0,04 g, 0,6 mmoli). La miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 20 giorni, quindi si evapora il solvente a pressione ridotta, si riprende il residuo con acetato d'etile e si lava con acqua.

La fase organica viene anidrificata con solfato di sodio e il solvente evaporato a pressione ridotta. Il grezzo di reazione viene purificato mediante cromatografia su gel di silice usando come eluente esano/acetato d'etile (9/1 v/v) a dare acido 2-idrossibenzoico 3-(nitrossimetil)fenilestere (0,8 g). Resa 46%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 10,46 (1H, s); 8,13 (1H, dd); 7,56 (2H, m); 7,34 (3H, m); 7,05 (2H, m); 5,51 (2H, s).

ESEMPIO 16

Sintesi di trans-3-[4-[α -metil-[4-(2-metilpropil)benzene] acetilossi]-3-metossifenil]-2-propenoil 4-(nitroossi) butil estere (avente formula:



A) Sintesi dell'acido trans-3-[4-[α -metil-[4-(2-metilpropil)benzene]acetilossi]-3-metossifenil]-2-propenoico

A una soluzione di acido α -metil-[4-(2-metilpropil)benzene]acetico (5,03 g, 24,4 mmoli) in tetraidrofurano (100 ml) e N,N-dimetilformamide (5 ml) si aggiunge 1,1-carbonildiimidazolò (4,25 g, 24,8 mmoli). Dopo 1 ora la soluzione ottenuta si tratta con acido ferulico (4,90 g, 25 mmoli), si aggiunge sodio etilato (89 mg) e si lascia a temperatura ambiente sotto agitazione per 12 ore. La miscela di reazione si lava con HCl 5%, poi con acqua ed infine con salamoia. La fase organica si anidrifica con sodio solfato e si evapora pressione ridotta.

Il residuo ottenuto viene purificato per cromatografia su gel di silice, eluendo con etile acetato/n-esano 7/3. Si ottengono 5,1 g di acido trans-3-[4-[α -metil-[4-(2-metilpropil)benzene] acetil]-3-metossifenil]-2-propenoico come solido bianco con p.f. 131-137°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7,72 (1H, d), 7,32 (2H, dd), 7,26 (1H, m), 7,16-7,07 (4H, m), 6,98 (1H, d), 6,37 (1H, d), 3,99 (1H, q), (HF 2327/061)

3,73 (3H, s), 2,47 (2H, d), 1,88 (1H, m), 1,63 (3H, d), 0,92 (6H, d).

B) sintesi di trans-3-[4-[α -metil-[4-(2-metilpropil)benzene]acetilossi]-3-metossifenil]-2-propenoil 4-bromobutil estere

A una soluzione di acido trans-3-[4-[α -metil-[4-(2-metilpropil)benzene]acetilossi]-3-metossifenil]-2-propenoico (5,33 g, 14 mmoli) in N,N-dimetilformamide (130 ml) si aggiunge, sotto agitazione, sodio etilato (1,2 g, 16 mmoli). Dopo 1 ora alla miscela ottenuta si aggiunge 1,4-dibromobutano (10 g, 46 mmoli) e si lascia reagire a temperatura ambiente per 12 ore. La miscela di reazione si lava con HCl 5%, poi con acqua ed infine con salamoia, la fase organica si anidrifica con sodio solfato e si evapora a pressione ridotta. Il residuo ottenuto si purifica per cromatografia su gel di silice eluendo con n-esano/etile acetato 8/2. Si ottengono 4,46 g di trans-3-[4-idrossi-[α -metil-[4-(2-metilpropil)benzene]acetil]-3-metossifenil]-2-propenoil 4-bromobutil estere.

C) Sintesi di trans-3-[4-[α -metil-[4-(2-metilpropil)benzene]acetilossi]-3-metossifenil]-2-propenoil 4-(nitroossi) butil estere

A una soluzione di trans-3-[4-[α -metil-[4-(2-metilpropil)benzene]acetilossi]-3-metossifenil]-2-propenoil 4-bromobutil estere (4 g, 7,72 mmoli) in acetonitrile (70 ml) si aggiunge argento nitrato (2,58 g, 15 mmoli). La miscela di reazione viene scaldata al riflusso per 2 ore al riparo dalla

luce. Al termine si allontana per filtrazione il sale formatosi e si evapora la soluzione a pressione ridotta. Il residuo che si recupera viene purificato per cromatografia su gel di silice, eluendo con n-esano/etile acetato 8/2. Si ottengono 2,4 g di trans-3-[4-[α -metil-[4-(-2-metilpropil)benzene]acetilossi]-3-metossifenil]-2-propenoil 4-(nitroossi) butil estere come olio.

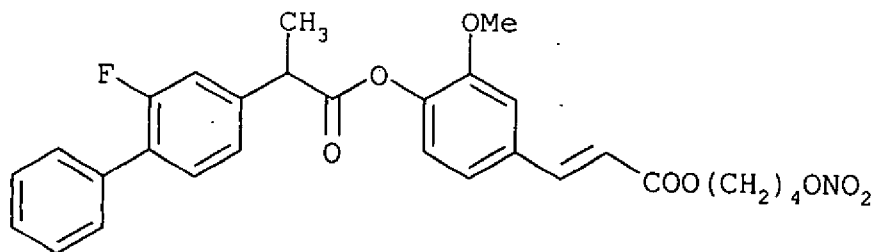
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,62 (1H, d), 7,32 (2H, d), 7,15 (2H, d), 7,16-7,05 (2H, m), 6,96 (1H, d), 6,35 (1H, d), 4,51 (2H, t), 4,24 (2H, t), 3,99 (1H, q), 3,74 (3H, s), 2,48 (2H, d), 1,89-1,83 (5H, m), 1,62 (3H, d), 0,92 (6H, d).

Analisi elementare:

Calcolato	C: 64,91%	H: 6,66%	N: 2,82%
Trovato	C: 64,83%	H: 6,52%	N: 2,69%

ESEMPIO 17

Sintesi di trans-3-[4-[2-fluoro- α -metil-(1,1'-bifenil)-4-acetilossi]-3-metossifenil]-2-propenoil 4-(nitroossi) butil estere avente formula:



Il composto viene sintetizzato secondo il procedimento descritto nell'esempio 16. La resa globale del processo é 32%. La sostanza si presenta come un solido amorfo.

(HF 2327/061)

^1H - NMR (CDCl_3): 7,40-7,25 (9H, m), 7,07-7,01 (2H, d), 6,98 (1H, m), 6,38 (1H, d), 4,44 (2H, t), 4,46 (2H, t), 4,21 (2H, t), 4,04 (1H, q), 3,73 (3H, s), 1,72 (4H, m), 1,65 (3H, d).

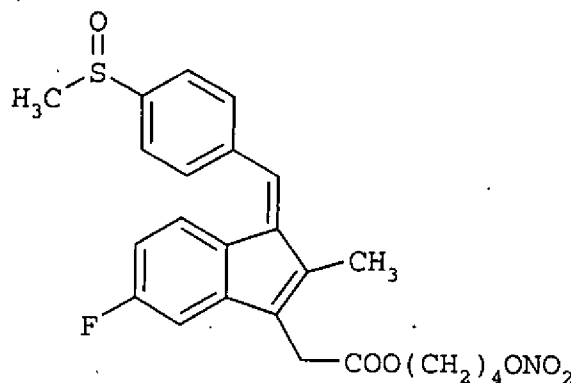
Analisi elementare:

Calcolato C: 64,79% H: 5,25% N: 2,62% F: 3,53%

Trovato C: 64,85% H: 5,31% N: 2,74% F: 3,48%

ESEMPIO 18

Sintesi di acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil fenil)metilene]-1H-indene-3-acetico (4-nitroossi)butil estere



A) Sintesi di acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil) fenil]metilene]-1H-indene-3-acetico 4-bromobutil estere

Ad una soluzione di Sulindac (5,17 g, 14,5 mmoli) in dimetilformammide (50 ml) viene aggiunto EtONa (1,18 g, 16,4 mmoli). La miscela di reazione viene tenuta sotto agitazione per un'ora, quindi viene aggiunto 1,4-dibromobutano sciolto in dimetilformammide (20 ml).

La miscela di reazione viene tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 8 ore, si aggiunge acetato di etile e si lava con acqua. La fase organica viene anidrificata con sodio solfato e il solvente viene evaporato a pressione ridotta.

(HF 2327/061)

Il grezzo di reazione viene purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con una miscela di esano/acetato di etile (3/7 v/v). Si ottiene acido cis-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil)fenil]metilene]-1H-indene-3-acetico 4-bromobutil estere (3,8 g) come solido giallo. Resa 55%.

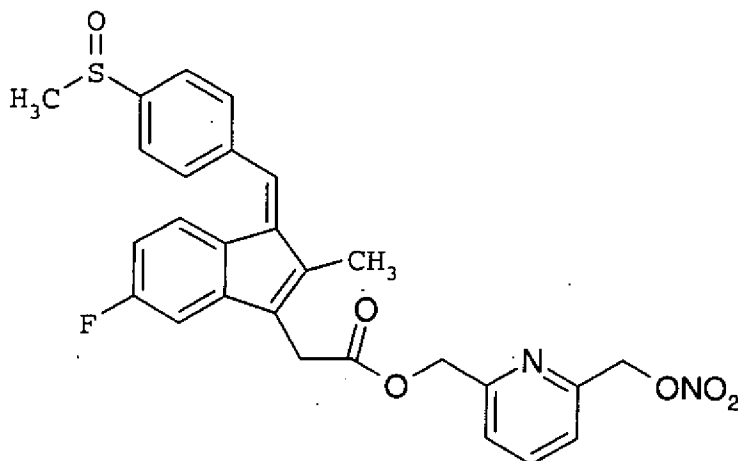
B) Sintesi di acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil)fenil]metilene]-1H-indene-3-acetico (4-nitroossi)butil estere

Ad una soluzione di cis-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil)fenil]metilene]-1H-indene-3-acetico 4-bromobutil estere (3,8 g, 7,7 mmoli) in acetonitrile (50 ml) viene aggiunto AgNO_3 (3,9 g, 22,3 mmoli) al riparo dalla luce. La miscela viene scaldata a 80°C per 48 ore, quindi si filtra il precipitato e si evapora il solvente. Il grezzo di reazione viene purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con una miscela di esano/acetato di etile (1/9 v/v). Si ottiene acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil)fenil]metilene]-1H-indene-3-acetico (4-nitroossi)butil estere (2,6 g) come solido giallo. Resa 68%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7,78-7,62 (4H, m); 7,17 (2H, m); 6,88 (1H, dd); 6,60-6,50 (1H, m); 4,39 (2H, t); 4,16 (2H, t); 3,57 (2H, s); 2,79 (3H, s); 2,20 (3H, s); 1,79-1,61 (4H, m).

ESEMPIO 19

Sintesi di acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil)fenil]metilene]-1H-indene-3-acetico 6(nitroossimetil)-2-metil piridinil estere



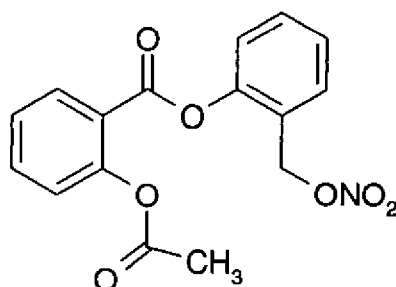
L'acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil)fenil]metilene]-1H-indene-3-acetico 6(nitroossimetil)-2-metil piridinil estere viene sintetizzato secondo il procedimento descritto nell'esempio 1, partendo da acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil)fenil]metilene]-1H-indene-3-acetico e 2,6-bis (clorometil)piridina. Resa globale del processo 20%.

Analisi elementare

Calcolato	C 57,09%	N 5,12%	F 3,47%	Cl 6,48%	S 5,86%
Trovato	C 57,19%	N 4,51%	F 3,43%	Cl 6,51%	S 5,84%

ESEMPIO 20

Sintesi di acido 2-acetilossibenzoico 2-(nitroossimetil)fenil estere



L'acido 2-acetilossibenzoico 2-(nitroossimetil)fenil estere viene sintetizzato secondo il procedimento descritto nell'esempio 6, partendo da acido acetilsalicilico e 2-idrossibenzaldeide. Resa globale del processo 68%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8,22 (1H, dd); 7,68 (1H, dt); 7,35 (6H, m); 5,40 (2H, s); 2,30 (3H, s).

ESEMPI FARMACOLOGICI**ESEMPIO F1**

Determinazione della capacità dei composti dell'invenzione di proteggere gli animali dal danno epatico provocato da Concanavalina A.

Il modello in vivo usato nel presente esempio è stato descritto in Tiegs G, Hentshel J, A Wendel. A T cell-dependent experimental liver injury in mice induced by Concanavalin A. J. Clin. Invest. 1992; 90:196-203.

Gli animali (topi di ceppo Swiss di peso di circa 20 g) vengono divisi in gruppi di almeno n. 10 animali per gruppo.

Gli animali ricevono concaavalina e solvente (gruppo controllo trattato), solvente (polietilene glicole 400 - gruppo controllo non trattato), concaavalina e composto in esame sciolto nel solvente (gruppi trattati).

I topi sono trattati per via endovenosa con concaavalina A (0,3 mg/topo) e dopo 5 minuti ricevono per via intraperitoneale i composti in esame, alle dosi riportate nella Tabella 1, sciolti in polietilenglicole 400.

Otto ore dopo l'iniezione di concaavalina A tutti gli animali venivano sacrificati ed il sangue raccolto ed esaminato. I dati, riportati in Tabella 1, sono espressi come valore della percentuale di glutamico-piruvico transaminasi plasmatica degli animali trattati con il composto in esame rispetto agli animali del gruppo controllo trattato.

I risultati indicano che i composti secondo l'invenzione proteggono dal danno epatico provocato da concaavalina A, mentre i composti nativi o precursori addirittura aggravano il danno epatico.

ESEMPIO F2

Determinazione dell'attività antiproliferativa dei composti dell'invenzione in cellule cancerose.

Cellule umane di adenocarcinoma (HT29) prelevate da colon affetto da processo canceroso sono state trasferite in piastre a 24 pozzetti con un medium di coltura cellulare costituito da 10% di siero bovino fetale, penicillina (50

U/ml), streptomicina (50 mg/ml) e PEG 400 (polietilenglicol). Dopo 24 ore una parte delle piastre viene inoculata con i composti in esame sciolti nel veicolo (PRG 400). 96 ore dopo l'inoculazione dei composti è stata misurata la crescita cellulare mediante emocitometro. I risultati, riportati in Tabella 2, sono espressi come percentuale della proliferazione cellulare rispetto ai controlli.

I risultati ottenuti dimostrano che i composti dell'invenzione sono molto più potenti nell'inibire la proliferazione delle cellule cancerose rispetto ai corrispondenti composti nativi.

ESEMPIO F3

Determinazione dell'attività antiproliferativa dei composti dell'invenzione in cellule epiteliali cancerose di vescica e prostata.

L'esperimento è stato condotto utilizzando tre linee cellulari epiteliali umane di cancro della prostata (PNT1A; LLNcAP; PC3) e tre linee cellulari epiteliali umane di cancro della vescica (T24; 647V; 1207), i diversi tipi di linee cellulari sono identificati sulla base delle caratteristiche, in particolare dell'aggressività, del processo canceroso.

Le cellule cancerose vengono seminate, con una concentrazione iniziale di 20.000 cellule/cm², in piastre a 96 pozzetti con medium di coltura cellulare RPMI addizionato con siero bovino fetale 5% e L-Glutamina 1%. Soluzioni in dimetilsolfos-

sido dei composti in esame a tre diverse concentrazioni (10^{-6} M; 10^{-5} M; 10^{-4} M) o il veicolo (DMSO 1⁰/₀₀) vengono aggiunti al medium di coltura. 4 giorni dopo il trattamento è stata misurata la crescita cellulare mediante il metodo con MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide) descritto da Turner in: Turner T., Chen P., Goodly L.J., Wells A. Clin. Exp. Metastasis 1996, 14, 409-418. I risultati, riportati in Tabella 3, sono espressi come percentuale di inibizione della proliferazione cellulare determinata misurando la proliferazione cellulare nelle colture cellulari trattate con i composti in esame rispetto a quella misurata nelle colture cellulari trattate con dimetilsolfossido 1⁰/₀₀.

I risultati riportati in Tabella 3 indicano che il nitroossibutil estere di sulindac (es. 18) alla concentrazione 10^{-5} M ha un potente effetto inibitorio sulla proliferazione di tutti i tipi di cellule cancerose prese in esame; il composto dell'es. 16, riportato in Tabella con la denominazione semplificata di nitrossibutil estere del der. ibuprofen con ac. ferulico e il composto dell'es. 17, riportato in Tabella con la denominazione semplificata di nitroossibutil estere del der. di flurbiprofen con acido ferulico, sono attivi nei tumori della prostata e della vescica molto aggressivi, come è evidenziato dai risultati ottenuti sulle linee cellulari LNCaP e PC3, e 647V, 1207. Il composto dell'es. 7, riportato in Tabella con la denominazione semplificata di nitroossibutil

estere del der. dell'aspirina con ac. ferulico è attivo, a concentrazioni 10^{-5} , nei tumori della prostata come è evidenziato dai risultati ottenuti sulle linee cellulari LNCaP e PC3.

ESEMPIO F4

Determinazione in vitro dell'effetto dei composti dell'invenzione sull'incorporazione della timidina in cellule di Adenocarcinoma umano HT29.

Cellule umane di adenocarcinoma vengono seminate su piastre a 24 pozzetti ($2,5 \times 10^5$ cellule/piastra) con un medium di coltura standard.

Dopo 24 ore alcune piastre vengono inoculate con i composti in esame sciolti in dimetilsolfossido in concentrazione $200 \mu\text{M}$ e altre vengono trattate con i composti in esame sciolti in dimetilsolfossido in concentrazione $200 \mu\text{M}$ in presenza di una soluzione di cisplatino $25 \mu\text{M}$. Dopo 15 ore di incubazione le piastre vengono messe a contatto con una soluzione di ^3H -timidina $1 \mu\text{Ci/mol}$ (RAS. 3000 Ci/mol).

Il monostrato di cellule di ogni piastra viene prima lavato 2 volte con un tampone salino freddo, poi trattato con TCA (acido tricloroacetico) al 5% per 10 minuti e quindi lavato 3 volte con alcool assoluto. Le cellule di ogni pozzetto vengono sciolte in $500 \mu\text{l}$ di NaOH 0,1N e viene misurata la radioattività incorporata mediante scintillation counting.

I risultati ottenuti sono riportati in Tabella 4 ed espressi come percentuale di ^3H -Timidina incorporata nelle cellule trattate con i composti in esame e in presenza di Cisplatino, ponendo uguale a 100 la quantità di ^3H -Timidina incorporata nelle cellule trattate solo con Cisplatino.

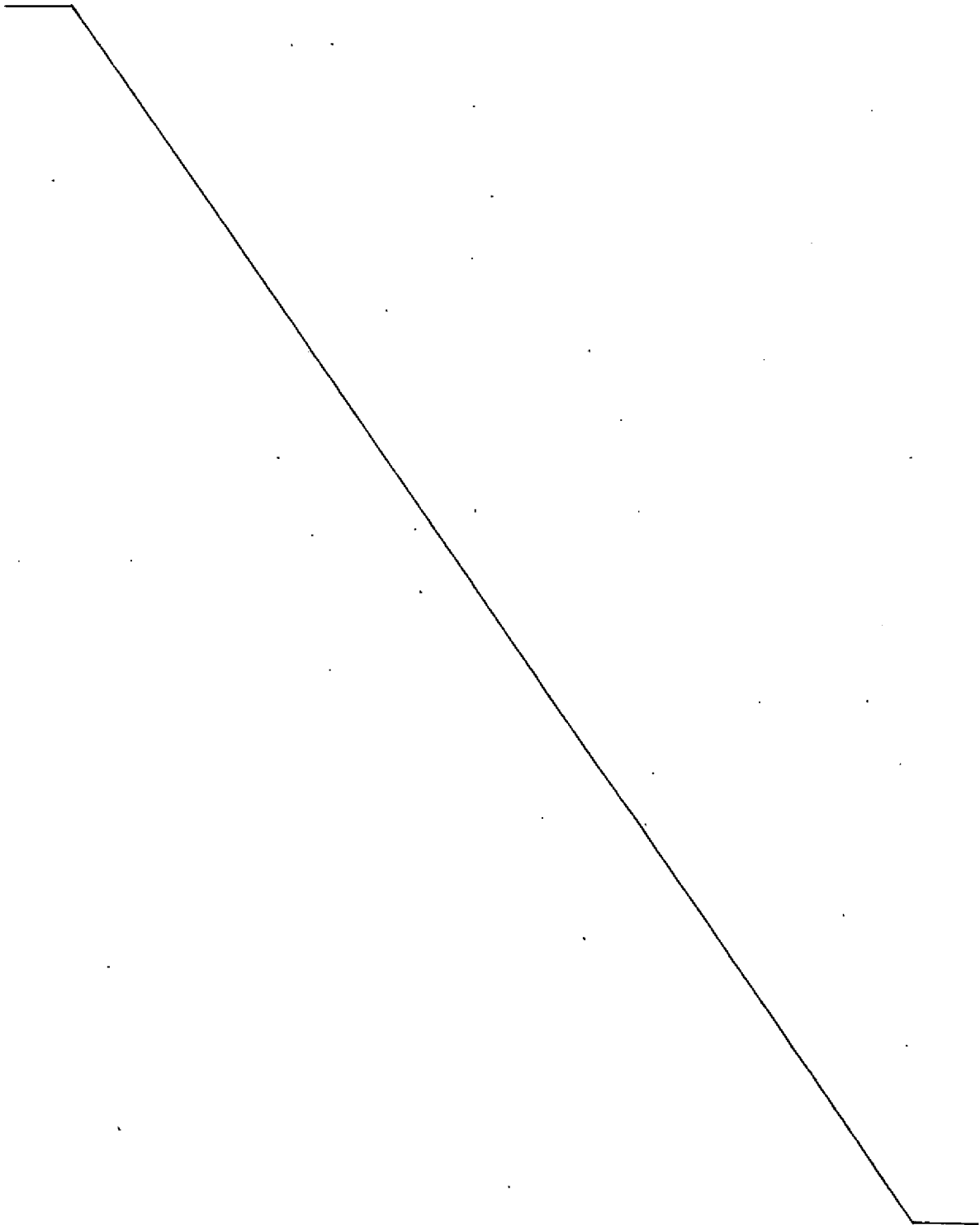


Tabella 1

Attività nella prevenzione del danno epatico provocato da Concavalina A		
Trattamento	Dose (mg/kg)	Danno epatico %
Controlli trattati	-	100
Controlli non trattati	-	2
Paracetamolo	500	160
Nitrossibutil estere del der. paracetamolo con ac. ferulico (Es. .8)	500	8
Paracetamolo nitrossibutil estere (es. .9)	500	10
Aspirina	300	120
Estere aspirina con 5-nitrossimetil-2-idrossimetil piridina (es. 3)	300	5
Estere aspirina con 3-nitrossimetil-2-idrossimetil piridina (es. 4)	300	7
Sulindac	200	115
Estere sulindac con 6-nitrossimetil-2-idrossimetil piridina (es..19)	200	23
Sulindac 4-nitrossibutil estere (es. 18)	200	18

Tabella 2

Attività in vitro sulla proliferazione di cellule cancerose		
Trattamento	Concentrazione (μM)	Prolifera- zione %
Controlli	-	100
Aspirina	500	100
Nitrossibutil estere del der. di aspirina con ac. ferulico (Es. 7)	300	50
Estere aspirina con 3- nitrossimetilfenolo (Es. 5)	300	40
Estere aspirina con 4- nitrossimetilfenolo (Es. 6)	10	0
Estere aspirina con 6-nitrossimetil-2- idrossimetil piridina (es. 1)	10	0
Estere aspirina con 2- nitrossimetilfenolo (es. 20)	20	50
Sulindac	50	100
Sulindac 4-nitrossibutil estere (es. 18)	50	0

Tabella 3

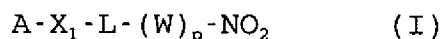
Determinazione in vitro dell'effetto inibitorio sulla proliferazione di cellule umane cancerose di cancro della prostata e di cancro della vescica dei composti dell'invenzione							
Composti	Conc. (M)	Inibizione della attività proliferativa (%)					
		Cellule epiteliali umane di cancro della prostata			Cellule epiteliali umane di cancro della vescica		
		PNT1 A	LNCaP	PC3	T24	647V	1207
Sulindac Nitrossibutil estere (es. 18)	10 ⁻⁶	3	17	5	0	9	0
	10 ⁻⁵	38	74	68	82	80	74
	10 ⁻⁴	81	88	74	93	92	88
Nitrossibutil estere del der. ibuprofene con Ac. ferulico (es. 16)	10 ⁻⁶	0	8	4	0	0	2
	10 ⁻⁵	4	33	9	0	0	0
	10 ⁻⁴	20	60	47	22	45	43
Nitrossibutil estere del der. flurbiprofene con Ac. ferulico (es. 17)	10 ⁻⁶	0	1	8	0	0	0
	10 ⁻⁵	2	26	20	0	13	0
	10 ⁻⁴	13	58	53	23	41	34
Nitrossibutil estere del der. di aspirina con ac. ferulico (es. 7)	10 ⁻⁶	0	20	1	2	0	4
	10 ⁻⁵	0	47	30	0	0	24
	10 ⁻⁴	72	81	69	55	50	82

Tabella 4

Determinazione in vitro dell'effetto di alcuni composti sulla incorporazione di timidina in cellule umane di adenocarcinoma			
Trattamento	Conc. (μM)	Senza cisplatino	Con 25 μM cisplatino
Controlli	-	438	100
Veicolo (DMSO)	-	438	100
Acido salicilico Confronto	200	438	100
Nitroossibenzil der. di ac. salicilico (Es.15)	200	246	50
Acido Acetilsalicilico confronto	200	438	100
Nitrossibenzil der. di aspirina (es. 5)	200	192	46

RIVENDICAZIONI

1. Uso per la preparazione di farmaci per le malattie su base infiammatoria di nitroderivati o loro sali aventi la seguente formula generale (I):

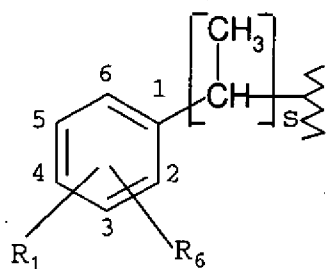


in cui:

p è un intero uguale ad 1 o 0;

$A = R-T_1-$, in cui

R è il radicale di un farmaco precursore ed ha le seguenti formule:



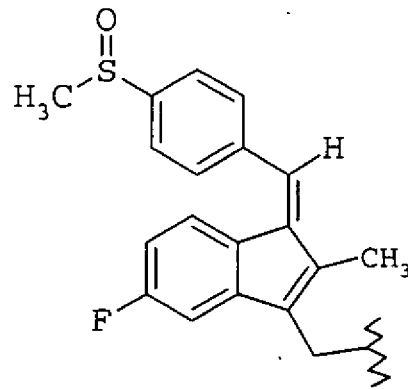
(AI)

in cui

s è un intero ed è 1 oppure 0;

R_1 è $OCOR_3$, essendo R_3 un radicale C_1-C_5 lineare o ramificato, $NHCOR_3$, in cui R_3 ha il significato sopra indicato, oppure R_1 è OH , $CH_2CH(CH_3)_2$, fenile;

R_6 è H , o un atomo di alogeno, preferibilmente fluoro;



(AII)

$T_1 = (\text{CO})_t$ oppure $(X)_{t'}$, dove $X = \text{O}, \text{S}, \text{NR}_{1c}, \text{R}_{1c}$ é H oppure un alchile lineare o ramificato, avente da 1 a 5 atomi di carbonio, t e t' sono interi ed uguali a zero oppure 1, con la condizione che $t = 1$ quando $t' = 0$; $t = 0$ quando $t' = 1$;

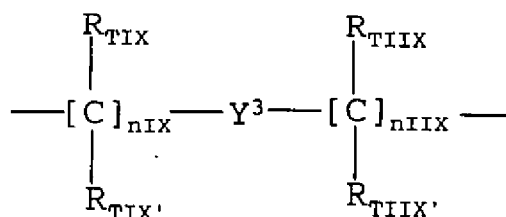
$X_1 = -T_B-Y-T_{BI}-$ in cui

T_B e T_{BI} sono uguali o diversi;

$T_B = (\text{CO})$ quando $t = 0$, $T_B = X$ quando $t' = 0$, essendo X come sopra definito;

$T_{BI} = (\text{CO})_{tx}$ oppure $(X)_{txx}$, in cui tx e txx hanno il valore di 0 oppure 1; con la condizione che $tx = 1$ quando $txx = 0$; e $tx = 0$ quando $txx = 1$; X é come sopra definito;

Y é un pontante bivalente scelto fra i seguenti:



(II)

in cui:

n_{IX} é un intero compreso tra 0 e 3, preferibilmente 1;

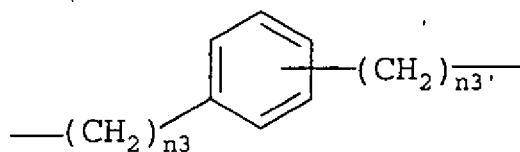
n_{IIX} é un intero compreso tra 1 e 3, preferibilmente 1;

R_{TIX} , $R_{TIX'}$, R_{TIIIX} , $R_{TIIIX'}$, uguali o diversi tra loro sono H oppure alchile lineare o ramificato C_1-C_4 ; preferibilmente R_{TIX} , $R_{TIX'}$, R_{TIIIX} , $R_{TIIIX'}$ sono H.

Y^3 é un anello eterociclico contenente uno o due atomi di azoto, saturo, insaturo o aromatico, a 5 o 6 atomi,

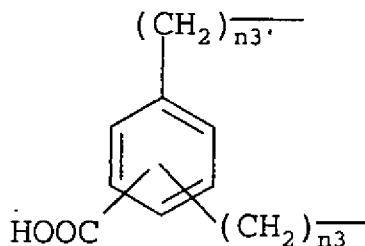
un gruppo alchilene R' in cui R' é C_1-C_{20} lineare o ramificato quando possibile, avente preferibilmente da 2 a 6 atomi di carbonio, opzionalmente sostituito con uno o più dei seguenti gruppi:
 -NHCOR₃, in cui R₃ è come sopra definito, -NH₂,
 -OH oppure

un cicloalchilene avente da 5 a 7 atomi di carbonio, opzionalmente sostituito con catene laterali R' , essendo R' come sopra definito, uno o più atomi di carbonio dell'anello cicloalchilenico possono opzionalmente essere sostituiti da eteroatomi; oppure



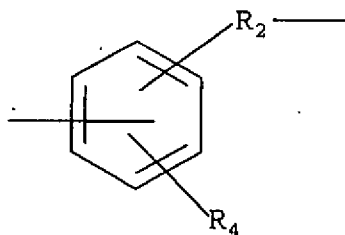
(III)

in cui n_3 è un intero da 0 a 3 ed $n_{3'}$ è un intero da 1 a 3;



(IV)

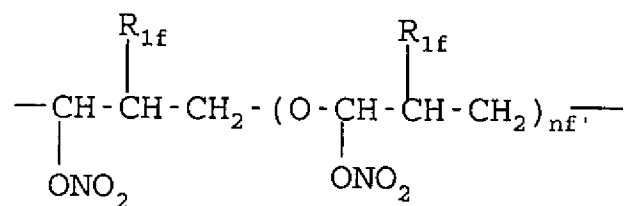
in cui n_3 ed $n_{3'}$ hanno il significato sopra indicato,



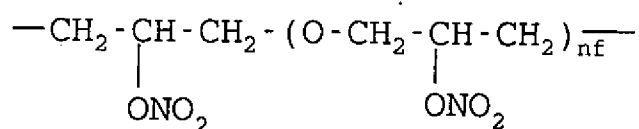
(V)

in cui
 R_4 è idrossi, idrogeno, alcossi R_5O- dove R_5 è un gruppo alchilico lineare o ramificato o ciclico C_1-C_{10} , preferibilmente R_5 è un gruppo metile;

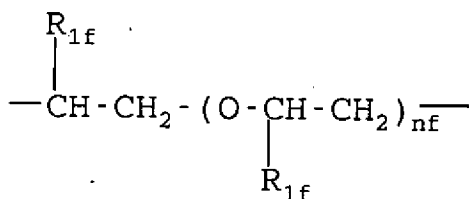
R_2 è un gruppo alchenilene lineare o ramificato C_2-C_{10} che può contenere uno o più doppi legami, preferibilmente R_2 è il gruppo etenilene ($-CH=CH-$); oppure



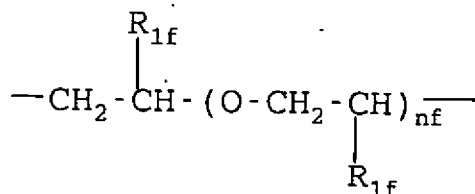
(VI)



(VII)



(VIII)



(IX)

in cui $R_{1f} = H, CH_3$ e nf è un intero da 0 a 6; preferibilmente da 0 a 4;

L = legame covalente, oppure $L = X$, essendo X come sopra definito, oppure $L = CO$;

$W = Y_T O$ in cui Y_T ha gli stessi significati di Y e Y_T nel composto di formula (I) è uguale o diverso da Y.

2. Uso secondo la rivendicazione 1 in cui le malattie su base infiammatoria sono quelle a carico dell'apparato digerente, preferibilmente del tratto intestinale, come coliti, gastriti, enteriti, duodeniti; inoltre le epatopatie, e i processi tumorali riferibili alle malattie su base infiammatoria.

3. Uso secondo le rivendicazioni 1-2 in cui:

quando nella formula (AI), R_1 è un gruppo acetilossi in posizione 2 dell'anello, $s = 0$ ed $R_6 = H$ e la valenza libera del radicale R è saturata con il gruppo $-COOH$, il composto è noto come Acido Acetilsalicilico,

quando nella formula (AI) R_1 è un gruppo ossidrile in posizione 2 dell'anello, $s = 0$ ed $R_6 = H$ e la valenza libera del radicale R è saturata con un gruppo $-COOH$, il composto è noto come Acido salicilico,

quando nella formula (AI) R_1 è un gruppo acetilammino in posizione 4 dell'anello, $s = 0$ ed $R_6 = H$ e la valenza libera è saturata con un gruppo $-OH$, il composto è noto come Paracetamolo,

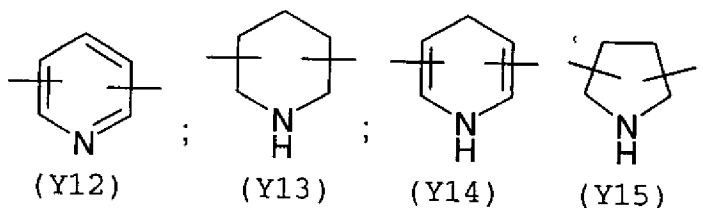
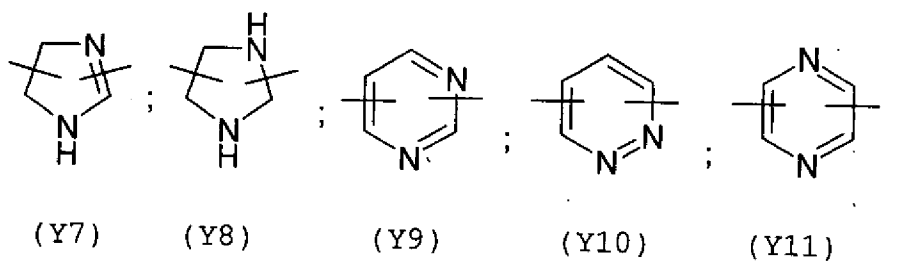
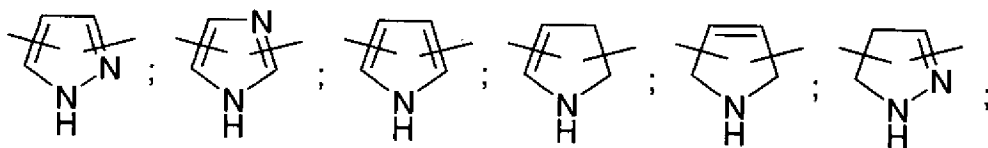
quando nella formula (AI) R_1 è $CH_2CH(CH_3)_2$ in posizione 4 dell'anello, $s = 1$ ed $R_6 = H$ e la valenza libera è

saturata con un gruppo COOH, il composto è noto come Ibuprofen,

quando nella formula (AI) R_1 è fenile ed è in posizione 4 dell'anello, $s = 1$ ed $R_6 = F$ in posizione 3 e la valenza libera è saturata con un gruppo COOH, il composto è noto come Flurbiprofen,

quando nella formula (AII) la valenza libera è saturata con il gruppo -COOH, il composto è noto come Sulindac.

4. Uso secondo le rivendicazioni 1-3 in cui Y^3 nella formula (II) del pontante Y di X_1 in formula (I) è scelto tra i seguenti radicali bivalenti:



5. Uso secondo la rivendicazione 4 in cui Y^3 è un anello aromatico a 6 atomi, contenente un atomo di azoto, detto anello aromatico avente le due valenze libere

rispettivamente nelle posizioni 2 e 6, o 2 e 3 oppure 2 e 5 rispetto all'eteroatomo.

6. Uso secondo le rivendicazioni 4-5 in cui Y^3 è Y_{12} (piridile).

7. Uso secondo le rivendicazioni 1-6 in cui nella formula (I):

- se nella formula (AI) $s = 0$ ed $R_6 = H$:
 - R è un radicale di formula (AI) in cui il sostituente R_1 si trova in posizione 2 dell'anello aromatico, ed è scelto tra acetilossi o ossidrile, oppure è un gruppo acetilammino e allora si trova in posizione 4; $-T_A-T_B-$ è un gruppo estere $-CO-O-$ oppure $-O-OC-$; Y del radicale X_1 è un pontante bivalente scelto tra i seguenti:

- un radicale di formula (III) come sopra definita, in cui $n_3 = 0$ e $n_{3'} = 1$,
- un radicale di formula (II) come sopra definita in cui Y^3 è Y_{12} come sopra definito,
- un radicale di formula (VIII) come sopra definita in cui R_{1f} è idrogeno e $n_f = 1$;

$T_{B1} = -O-$, L = legame covalente; $p = 0$;

- R è un radicale di formula (AI) in cui il sostituente R_1 si trova in posizione 2 del-

l'anello aromatico, ed è scelto tra acetilossi o ossidrile, oppure è un gruppo acetilammino e allora si trova in posizione 4; $-T_1-T_B-$ è un gruppo estere $-CO-O-$ oppure $-O-OC-$; Y del radicale X_1 è un pontante bivalente avente formula (V) come sopra definita in cui R_4 è un gruppo metossile e $R_2 = -CH=CH-$; $-T_{B1}-L-$ è un gruppo estere $-CO-O-$ oppure $-O-OC-$; $p = 1$; $W = YO$ in cui Y è $-(CH_2)_4-$ oppure $-(CH_2)_3-$.

R è un radicale di formula (AI) in cui il sostituente R_1 si trova in posizione 4 dell'anello aromatico, ed è acetilammino; $-T_1-T_B = -O-CO-$; Y del radicale X_1 è $-(CH_2)_3-$; $-T_{B1}-L = -O-$ (L = legame covalente); $p = 0$;

R è un radicale di formula (AI) in cui il sostituente R_1 si trova in posizione 4 dell'anello aromatico, ed è acetilammino; $-T_1-T_B = -O-CO-$; Y del radicale X_1 è un gruppo etilene sostituito con un gruppo acetilammino: $-CH(NHCOCH_3)-CH_2-$; $-T_{B1}-L = -S-CO-$; $p = 1$; $W = YO$ in cui Y è $-(CH_2)_3-$;

Se nella formula (AI) $s = 1$:

R è un radicale di formula (AI), $R_6 = H$ oppure F in posizione 3 dell'anello, $R_1 = CH_2CH(CH_3)_2$ oppure fenile in posizione 4, $-T_1-T_B-$ è un

gruppo estere $-\text{CO}-\text{O}-$; Y del radicale X_1 è un pontante bivalente avente formula (V) come sopra definita in cui R_4 è un gruppo metossile e $R_2 = -\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{T}_{B1}-\text{L}-$ è un gruppo estere $-\text{CO}-\text{O}-$; $p = 1$; $W = \text{YO}$ in cui Y è $-(\text{CH}_2)_3-$;

- se nella formula (I) R è un radicale di formula (AII); $-\text{T}_1-\text{T}_B-$ = $-\text{CO}-\text{O}-$; Y del radicale X_1 è un pontante bivalente scelto tra i seguenti:

- un radicale di formula (II) come sopra definita in cui Y_3 è Y_{12} come sopra definito,

- $-(\text{CH}_2)_4-$;

$-\text{T}_{B1}- = -\text{O}-$, L = legame covalente; $p = 0$.

8. Uso secondo le rivendicazioni 1-7 in cui i composti sono scelti tra i seguenti:

- se il radicale del farmaco ha formula (AI) ed i composti di formula (I) sono i seguenti:

acido 2-(acetilossi)benzoico 3-(nitroossimetil)fenil estere,

acido 2-(idrossi)benzoico 3-(nitroossimetil)fenil estere,

acido 2-(acetilossi)benzoico 4-(nitroossimetil)fenil estere,

acido 2-(idrossi)benzoico 4-(nitroossimetil)fenil estere,

acido 2-(acetilossi)benzoico 2-(nitroossimetil)fenil estere,

acido 2-(idrossi)benzoico 2-(nitroossimetil)fenil estere,

acido 2-(acetilossi)benzoico 6-(nitroossimetil)-2-metil
piridinil estere cloridrato, oppure nitrato,
acido 2-(idrossi)benzoico 6-(nitroossimetil)-2-metil pi-
ridinil estere cloridrato, oppure nitrato,
acido 2-(acetilossi)benzoico 5-(nitroossimetil)-2-metil
piridinil estere cloridrato, oppure nitrato,
acido 2-(idrossi)benzoico 5-(nitroossimetil)-2-metil pi-
ridinil estere cloridrato, oppure nitrato,
acido 2-(acetilossi)benzoico 3-(nitroossimetil)-2-metil
piridinil estere cloridrato, oppure nitrato,
acido 2-(idrossi)benzoico 3-(nitroossimetil)-2-metil pi-
ridinil estere cloridrato, oppure nitrato,
acido trans-3-[4-[2-acetilossibenzoilossi]-3-metossi fe-
nil]-2-propenoico 4-(nitroossi)butil estere,
acido trans-3-[4-[2-idrossibenzoilossi]-3-metossifenil]-
2-propenoico 4-(nitroossi)butil estere,
acido 4-(nitroossi)butanoico 4-(acetilammino)fenil e-
stere,
acido trans-3-[4-(4'-nitroossibutrilossi)-3-metossi fe-
nil]-2-propenoico 4-(acetilammino)fenil estere,
acido 3-(nitroossimetil)-benzoico 4-(acetilammino)fenil
estere,
acido 4-(nitroossimetil)-benzoico 4-(acetilammino)fenil
estere,

acido 2-(nitroossimetil)-benzoico 4-(acetilammino)fenil estere,

acido 5-(nitroossimetil)piridin-2-carbossilico 4-(acetilammino)fenil estere,

acido 6-(nitroossimetil)-piridin-2-carbossilico 4-(acetilammino)fenil estere,

acido 3-(nitroossimetil)-piridin-2-carbossilico 4-(acetilammino)fenil estere,

acido 5-(nitroossimetil)-piridin-2-carbossilico 4-(acetilammino)fenil estere,

acido 5-(nitroossimetil)piridin-2-acetico 4-(acetilammino)fenil estere,

acido 6-(nitroossimetil)piridin-2-acetico 4-(acetilammino)fenil estere,

acido 3-(nitroossimetil)piridin-2-acetico 4-(acetilammino)fenil estere,

acido 3-[(2-nitroossi)etilossi]propanoico 4-(acetilammino)fenil estere,

acido trans 3-[4-(4'-nitroossibutirrilossi)-3-metossi]fenil-2-propenoico 4-(acetilammino)fenil estere,

acido 2-(acetilammino)-3-(4-nitroossibutirril)-3-mercapto propanoico 4-(acetilammino)fenil estere,

acido trans-3-[4-[α -metil-4-(2-metilpropil)fenil acetilossi]-3-metossifenil]-2-propenoico 4-nitrossibutil estere,

acido trans 3-[4-[2-fluoro- α -metil(1,1'-bifenilil)-acetilossi] -3-metossifenil]-2-propenoico 4-nitroossi butil estere,

- se il radicale del farmaco ha formula AII ed i composti di formula (I) sono i seguenti:

acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil)fenil]metilene]-1H-inden-3-acetico 4-(nitroossi)butil estere,

acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil)fenil]metilene]-1H-inden-3-acetico 6-(nitroossimetil)-2-metilpiridinil estere cloridrato, oppure nitrato,

acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil)fenil]metilene]-1H-inden-3-acetico 5-(nitroossimetil)-2-metilpiridinil estere cloridrato, oppure nitrato,

acido (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil)fenil]metilene]-1H-inden-3-acetico 3-(nitroossimetil)-2-metilpiridinil estere cloridrato, oppure nitrato.

9. Uso secondo le rivendicazioni 1-8 in cui per la prevenzione e/o il trattamento delle malattie tumorali i composti delle rivendicazioni 1-8 sono somministrati in combinazione con farmaci chemioterapici o nel trattamento radioterapico.

10. Composti secondo la rivendicazione 8.

Milano, 12 OTT. 2000

p. NICOX S.A.

SAMA PATENTS

Daniele Sama