



CONFEDERAZIONE SVIZZERA

UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

 (51) Int. Cl.³: C 07 D
A 61 K

 311/12
31/35

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein
Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein


 (12) **FASCICOLO DEL BREVETTO** A5

(11)

638 197

(21) Numero della domanda: 2266/79

(22) Data di deposito: 09.03.1979

(30) Priorità: 16.03.1978 GB 10421/78

(24) Brevetto rilasciato il: 15.09.1983

 (45) Fascicolo del
brevetto pubblicato il: 15.09.1983

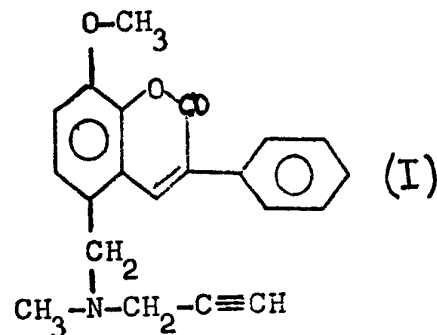
 (73) Titolare/Titolari:
Dott. Formenti S.p.A., Milano (IT)

 (72) Inventore/Inventori:
Davide Milani, Milano (IT)

 (74) Mandatario:
Ammann Patentanwälte AG Bern, Bern

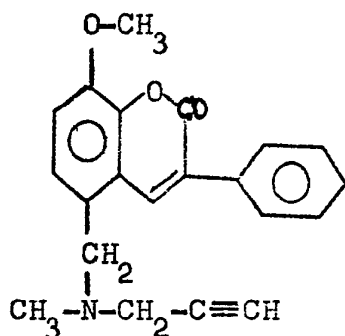
 (54) **Derivato eterociclico come prodotto medicinale attivo sul sistema nervoso centrale e procedimento per la sua preparazione.**

(57) Il problema tecnico di preparare un rimedio anticonvulsivo efficace e non tossico viene risolto con un procedimento chimico che parte dall'8-metossi-3-fenil-5-clorometil-1,2-benzopirone facendolo reagire con metilpropargilammina in condizioni di ebollizione a ricadere per almeno 4 ore ed eseguendo poi reazioni di estrazione, acidificazione e neutralizzazione sino a pervenire al composto 8-metossi-3-fenil-5-metilpropargilamminometil-1,2-benzopirone, sinora non descritto in letteratura e che dimostra scarsa tossicità e buone proprietà anticonvulsive.



RIVENDICAZIONI

1. Composto utile per il trattamento di stati convulsivi, avente la formula



e il cui nome chimico è 8-metossi-3-fenil-5-metil-propargilamminometil-1,2-benzopirone.

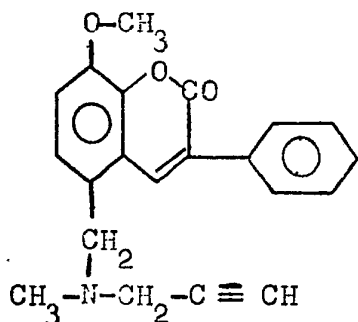
2. Procedimento per la preparazione del composto secondo la rivendicazione 1 che comprende le fasi che consistono nel sottoporre a clorometilazione il 8-metossi-3-fenil-1,2-benzopirone e nel fare condensare il prodotto della reazione di clorometilazione con metil-propargilammina.

3. Sali accettabili del punto di vista farmaceutico del composto rivendicato nella rivendicazione 1.

4. Composizioni farmaceutiche per il trattamento di sindromi convulsive, dette composizioni contenendo, come ingrediente attivo, il composto definito nella rivendicazione 1.

Oggetto della presente invenzione è un composto che presenta una marcata attività, soprattutto sul sistema nervoso centrale (qui di seguito indicato CNS per brevità), detta azione essendo principalmente una attività anti-convulsioni.

Il composto secondo la presente invenzione ha la seguente formula di struttura:



e il suo nome chimico è 8-metossi-3-fenil-5-metilpropargilamminometil-1,2-benzopirone.

Il composto avente la formula (1) qui precedentemente indicato, può venire preparato, opportunamente, secondo il seguente procedimento:

Il 8-metossi-3-fenil-1,2-benzopirone viene sottoposto, all'inizio, a una clorometilazione in una atmosfera di acido acetico e acido cloridrico, ossia para-formaldeide con acido cloridrico gassoso, ad una temperatura compresa tra 50°C e 60°C per un tempo compreso tra 3 ore e 4 ore. La miscela di reazione viene quindi versata in acqua e il prodotto solido che così si separa viene raccolto su un filtro, viene lavato con acqua e viene essiccato. Il prodotto grezzo così ottenuto è il 8-metossi-3-fenil-5-clorometil-1,2-benzopirone e viene cristallizzato da un opportuno solvente, per esempio etil-ace-

tato, e viene fatto condensare, in fase benzenica, con metil-propargilammina, in un rapporto di 1 a 2 in condizioni di riflusso per 3-4 ore. La miscela di reazione così ottenuta viene trasferita in un imbuto separatore, viene lavata accuratamente con acqua, successivamente la fase organica viene anidrificata e viene evaporata. Il residuo è il 8-metossi-3-fenil-5-metil-propargilamminometil-1,2-benzopirone, ossia il composto desiderato di formula (1) e viene cristallizzato da un opportuno solvente per esempio ligroina.

(I) 10 I procedimenti di salificazione usuali consentono di preparare sali del composto di formula (1), per esempio il cloridrato, il solfato, il fosfato, il tartrato, il citrato, il maleato e altri.

Affinché si possa comprendere la natura della presente invenzione e la si possa realizzare, viene riportato qui di seguito un esempio pratico di preparazione.

Esempio

20 *Preparazione del composto di partenza ossia del 8-metossi-3-fenil-5-clorometil-1,2-benzopirone*

30 g di 8-metossi-3-fenil-1,2-benzopirone vengono sciolti in 100 cc di acido acetico, quindi si aggiungono 200 ml di acido cloridrico concentrato e 10 g di paraformaldeide. Tale miscela di reazione viene riscaldata a 50°C-60°C e attraverso ad essa si fa gorgogliare una corrente di acido cloridrico gassoso. La miscela che così si ottiene viene ora versata in acqua, il prodotto solido viene raccolto su un filtro, viene lavato con acqua e viene essiccato. Il prodotto grezzo viene cristallizzato da acetato d'etile e si ottengono 26 g di un prodotto cristallino, il cui punto di fusione è 158°C-160°C.

Per $C_{17}H_{13}ClO_3$
Calc. Cl% 11,87
35 Trov. Cl% 11,76

Fase finale: Preparazione di 8-metossi-3-fenil-5-metil-propargilamminometil-1,2-benzopirone (I)

25 g di 8-metossi-3-fenil-5-clorometil-1,2-benzopirone vengono sciolti in 200 ml di benzene e si aggiungono, a freddo, 11,5 g di metil-propargilammina: la soluzione che così si ottiene viene posta sotto riflusso per 4-5 ore su un bagno ad acqua. La miscela di reazione così ottenuta viene quindi versata in un imbuto separatore, viene lavata con acqua e viene estratta con una soluzione 3 N di acido solforico. Gli estratti in acido solforico vengono riuniti in un recipiente e vengono alcalinizzati, cautamente, aggiungendo in porzioni successive pezzi di carbonato di potassio solido: il prodotto alcalino che così si separa viene estratto con cloroformio. L'estratto cloroformico viene lavato con acqua, viene anidrificato su solfato di magnesio anidro e, alla fine, viene evaporato a secco. Il residuo che così si ottiene è il 8-metossi-3-fenil-5-metilpropargilamminometil-1,2-benzopirone, ossia il composto desiderato di formula (1) e viene cristallizzato da ligroina a 100°C-150°C. Si ottengono 12 g di un prodotto solido cristallino che ha un punto di fusione di 137°C-139°C.

Per $C_{21}H_{19}O_3N$
Calc. C% 75,65 H% 5,74 N% 4,20
Trov. C% 75,78 H% 5,81 N% 4,50

60 Il cloridrato di (1) è un prodotto solido cristallino bianco che fonde a 178°C-180°C.

Per $C_{21}H_{20}ClO_3N$
Calc. C% 68,29 H% 5,42 N% 3,79 Cl% 9,62
65 Trov. C% 68,20 H% 5,52 N% 3,68 Cl% 9,63

Affinché le proprietà tossicologiche e farmacologiche del nuovo composto della presente invenzione possano veni-

re completamente apprezzate, si riportano qui di seguito i dati ottenuti dalle opportune prove effettuate sul medesimo composto. In queste prove, il principio attivo, ossia il composto (1) della presente invenzione è stato impiegato preferibilmente nella forma accettabile dal punto di vista farmaceutico del suo cloridrato, che è stata associata con sostanze accettabili dal punto di vista farmaceutico.

Prove tossicologiche

Nei topi, i valori DL_{50} del prodotto di formula (1) della presente invenzione e relativi alla via di somministrazione intravenosa e alla via di somministrazione intraperitoneale erano, rispettivamente, 154 mg per kg di peso corporeo e 4,0 g per kg di peso corporeo.

Il valore DL_{50} per una somministrazione orale oscilla entro l'intervallo di valori che è stato messo in evidenza per la somministrazione intraperitoneale, ossia, un DL_{50} di 3,75 g per kg di peso corporeo e ciò costituisce una conferma che la sostanza (1) viene ben adsorbita per via orale.

In ratti, la DL_{50} che è stata trovata da un valore di 90 mg per kg di peso corporeo per via intravenosa.

La tossicità intraperitoneale è una DL_{50} compresa tra 5,0 e 10 g per kg di peso corporeo. Un esame post-mortem dei ratti ai quali erano state somministrate dosi elevate del composto (1) ha mostrato che depositi di tale composto sono ristagnati nella cavità intraperitoneale per 14 giorni senza essere stati assorbiti. Evidentemente, esiste un limite per la quantità del composto che può venire somministrato a tali specie di animali e tramite la via intraperitoneale.

Il composto (1) può così venire definito, sulla base dei saggi indicati sopra, un composto dotato di bassa tossicità.

Prove farmacologiche

Le prove di tossicità indicate sopra hanno mostrato che il composto (1) della presente invenzione ha una tossicità acuta estremamente bassa e inoltre si è regolarmente e ripetutamente accertato che il composto (1) fa diminuire l'attività motoria spontanea nei topi a senza provocare alcuna depressione generale del sistema nervoso centrale (CNS). I risultati di ulteriori ricerche hanno indicato che un tale tipo di attività è stato sperimentato similmente con ratti.

Ulteriori prove farmacologiche hanno indicato che la ED_{50} , ossia la dose efficace standard del composto (1) in ratti era 33 mg/kg di peso corporeo, che è del tutto paragonabile con quella di 33 mg/kg di peso corporeo nei topi. Nelle prove di comportamento aventi lo scopo di esaminare l'aggressività e la inibizione di reattività condizionata nei topi, non si sono mai osservati tali fenomeni. Tuttavia, non si può escludere che ulteriori prove possano mettere in evidenza, in animali superiori, alcune modifiche di comportamento, ma ciò sarà l'oggetto di ulteriori studi.

L'attività principale del composto (1), per quanto è stato attualmente accertato, è una potente azione anti-convulsioni.

Prove di attività anti-convulsioni effettuate in topi hanno indicato che il composto di formula (1) è attivo nell'«electroshock» supermassimo e inoltre nella prova di soglia di electroshock minimo. In pratica, il valore DE_{50} (dose efficace) del composto di formula (1) nell'«electroshock» supermassimo era 46 mg/kg di peso corporeo, e ciò è, in definitiva, un valore basso. Inoltre, se si confronta tale dose con la DL_{50} (dose letale) nei topi di 3,75 g/kg di peso corporeo, questo confronto è tale da assicurare che il composto di formula (1) ha un indice terapeutico estremamente soddisfacente.