

55. Enrico KNÜSLI. — Sintesi di derivati del p-amminodifenilsolfone ad azione cardiotonica (*).

Riassunto. — L'effetto cardiotonico del composto 2489 Fourneau (4-ammino-4'-gamma-dietilamminopropilammino-difenilsolfone) ha suggerito la preparazione di diverse serie derivate dal p-amminodifenilsolfone. La comunicazione illustra le vie di sintesi e delinea gli elementi strutturali necessari per l'attività in questione.

Résumé. — Les effets cardiotoniques de la substance 2489 Fourneau (4-amino-4'-gamma-diéthylaminopropylamino-diphenylsulfone) ont suggéré la préparation de quelques séries dérivées du 4-amino-diphenylsulfone. La communication illustre les voies de synthèse et discute les éléments structuraux nécessaires à l'activité en question.

Summary. — The cardiotonic effect of the compound 2489 Fourneau (4-amino-4'-gamma-diethylaminopropylamino-diphenylsulfone) led to the synthesis of different series derived from 4-aminodiphenylsulfone. The communication illustrates the routes of preparation and indicates some of the structural elements necessary for the activity.

Zusammenfassung.— Die cardiotonische Wirkung der Verbindung 2489 Fourneau (4-Amino-4-gamma-diaethylaminopropylamino-diphenylsulfon) veranlasste die Herstellung einiger vom 4-Aminodiphenylsulfon abgeleiteter Serien. Die Mitteilung illustriert die Herstellungswege und weist auf einige bis anhin gefundene, für die genannte Aktivität notwendige Strukturelemente hin.

Otto anni fa, HEYMANN e HEIDELBERGER (1), nel corso di ricerche sugli antimalarici svolte nei laboratori di Fieser, tentarono di condensare il 4-4'-diamminodifenilsolfone con cloruri dialchilamminoalchilici, senza ottenere i prodotti desiderati. Nel 1945 PUETZER e SURREY (2) riuscirono a fissare la catena dietilamminoetilica al gruppo amminico del 4-ammino-4'-nitrodifenilsolfuro e -solfone, giungendo in tale modo a prodotti di scarsa attività batteriostatica, ma di una tossicità notevole nei saggi sul topo.

(*) Presentato al VI Congresso Nazionale di Chimica e XXIII Congrès de Chimie Industrielle - Milano, 17-23 settembre 1950.

Un anno dopo BOVET, BOVET-NITTI, TRÉFOUEL e BEAUGEARD (3) pubblicarono di aver osservato un'azione elettivamente cardiotossica del 4-amino-4'-gamma-dietilamminopropilamminodifenilsolfone (2489 F.).

Partendo da quest'osservazione, ci siamo volti a sintetizzare serie di composti strutturalmente vicini.

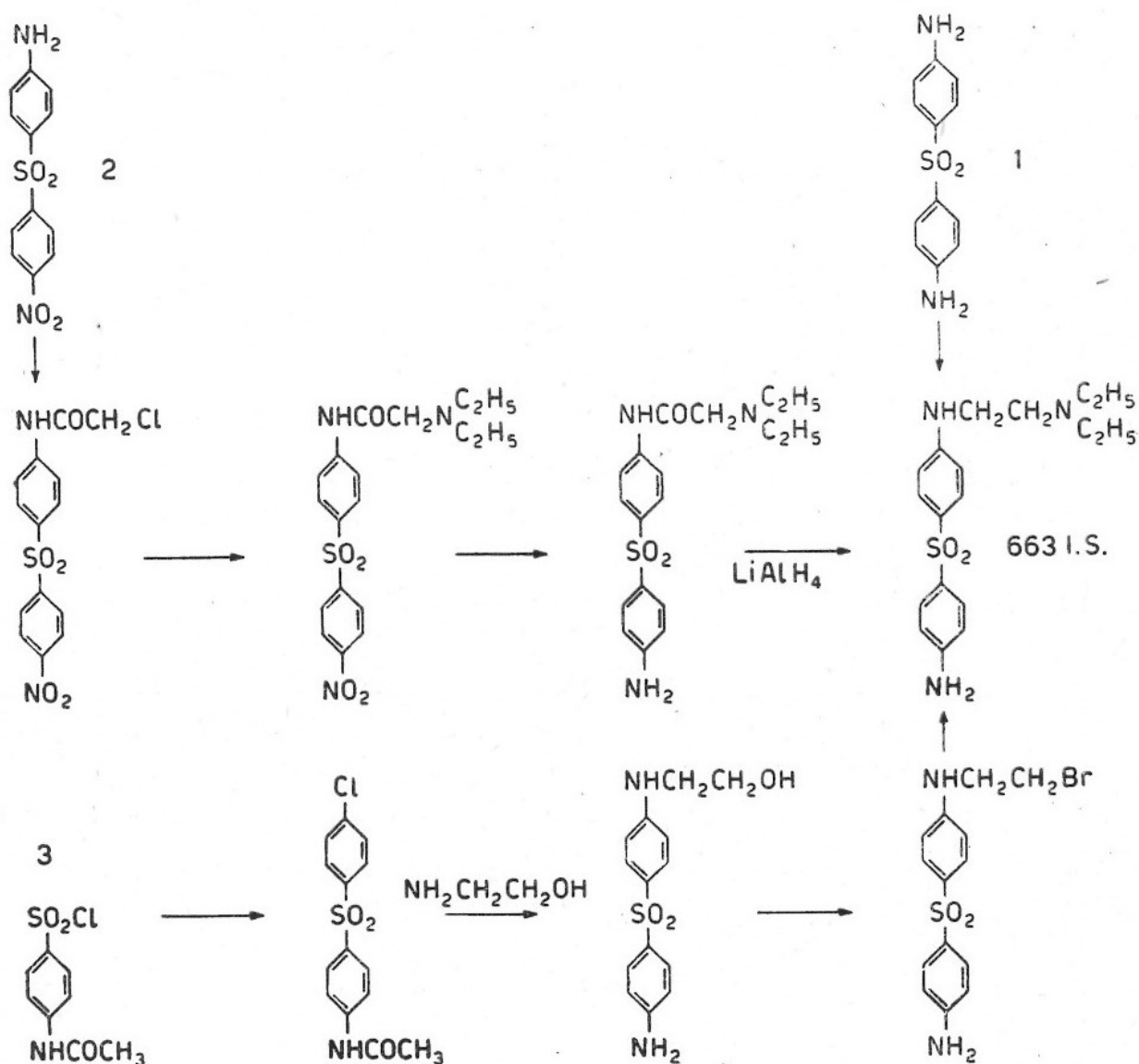


FIG. 1

E' bene premettere la difficoltà che presenta la preparazione di questi prodotti relativamente così semplici. In parte non si è riusciti ancora, e specialmente nel caso dei termini più attivi, ad arrivare a sostanze ben caratterizzate ed analizzabili. Pare che diverse sostanze non cristallizzino; i loro sali o derivati spesso o sono viscosi o molto igroscopici; i punti di ebollizione dei liquidi giallastri sono molto alti: a 0,1 mm. di mercurio non si arriva nemmeno a distillare spingendo la temperatura a 300°; passa sol-

tanto un prodotto di decomposizione. Per questa ragione abbiamo desiderato sintetizzare i prodotti attraverso diverse vie, in modo da avere la certezza della loro struttura, confermata anche dalle prove farmacologiche.

Per illustrare le vie di sintesi seguite, sia citato l'esempio del 4-ammino-4'- β -dietilamminoetilamminodifenilsolfone (vedi fig. 1).

Il metodo più semplice è quello 1 nel quale si condensa direttamente il cloruro di dietilamminoetile col diamminodifenilsolfone. Lo svantaggio di questo metodo consiste nella sensibilità assai alta dei cloruri dialchilamminoalchilici che, ciclizzando in modo da formare un anello piperazinico, si sottraggono alla reazione, il che rende necessario l'impiego di grandi eccessi di codesti reagenti. Per di più, si hanno sempre delle quantità di prodotto di partenza che non ha reagito, assai difficilmente separabile in modo completo dal prodotto di reazione.

Inoltre le possibilità di variazione sulla catena dialchilamminoalchilica sono inferiori che nei metodi 2 e 3.

Nel metodo 2 si parte dal 4-ammino-4'-nitrodifenilsolfone, che si sottopone alla cloroacetilazione; la sostanza cloroacetilata si fa reagire con dietilammina, riducendo dopo il gruppo nitrico con idrogeno in presenza di Nickel-Raney. Volendo variare i sostituenti alchilici all'azoto è più conveniente ridurre già il prodotto cloroacetilato usando cloruro stannoso senza impiego di acido cloridrico. La riduzione dei gruppi dialchilamminoalchilici ai corrispondenti dialchilamminoalchilici coll'idruro di litio-alluminio è probabilmente di applicazione generale. Si deve osservare che la presenza di gruppi amminici primari rende questa riduzione meno facile in confronto alle ammine secondarie e terziarie. Probabilmente il gruppo amminico primario è capace di formare coll'idruro di litio-alluminio un complesso relativamente insolubile.

Il metodo 3 approfitta della mobilità dell'atomo di cloro nel 4-acetamido-4'-clorodifenilsolfone in presenza di cloruro rameico, constatata recentemente da WEIJLARD e SWANEZY (4).

La probabilità di un'azione curativa può essere giudicata dagli effetti tossici provocati nel cuore non patologico. L'azione dei solfoni descritti, esaminata dal Prof BOVET, si manifesta infatti nell'elettrocardiogramma già a piccole dosi attraverso una serie di deformazioni successive: modifica del ritmo cardiaco, diminuzione dello spazio PR, facilitazione della trasmissione auricolo-ventricolare, inversione dell'onda R, ritmo nodale, blocco auricolo-ventricolare corrispondente alla comparsa di un tracciato abnorme, e finalmente morte per fibrillazione. Questa tossicità è caratteristica anche per le sostanze digitalicoattive.

Il confronto delle attività dei solfoni fino adesso preparati permette la distinzione di quattro gruppi:

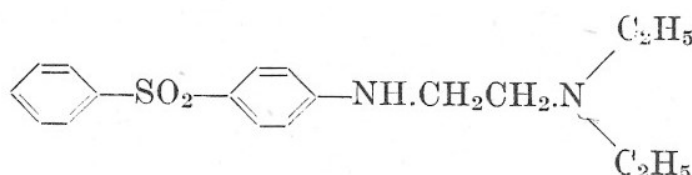
Gruppo A - inattivi.

Gruppo B - inattivi nel cane; attivi in dosi da 20 a 50 mg/kg. nella cavia.

Gruppo C - attivi nel cane in dosi da 5 a 15 mg/kg.

Gruppo D - attivi nel cane in dosi di 2 mg. e meno/kg.

I digitalici naturali agiscono a dosi dell'ordine di 1/10 mg/kg. Prendendo come modello il 4-dietilamminoetilamminodifenilsolfone,



classificato nel gruppo B, si constata con le variazioni della struttura chimica i seguenti cambiamenti dell'attività farmacologica (fig. 2).

Modello : X=H attività B		Gruppi attività :	
1	X	0	A
4	2	20-50mg/kg cavia	B
	3	5-15 mg/kg cane	C
		< 2 mg/kg cane	D
Modificazioni :			
1	CH ₃ -	4	X = -CH ₃
	B		-Cl
			-N(alchil) ₂
2	-S-		-N(C ₂ H ₅) CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) C ₂ H ₅
3	-NHCOCH ₂ -		-NH·alchil
	A		-NHCH ₂ CH ₂ N(alchil) ₂
			-NH ₂
			D

FIG. 2

La sostituzione del nucleo fenilico con un gruppo metilico annulla l'attività; un nucleo naftilico rafforza l'effetto che si mantiene però sempre nell'ordine B.

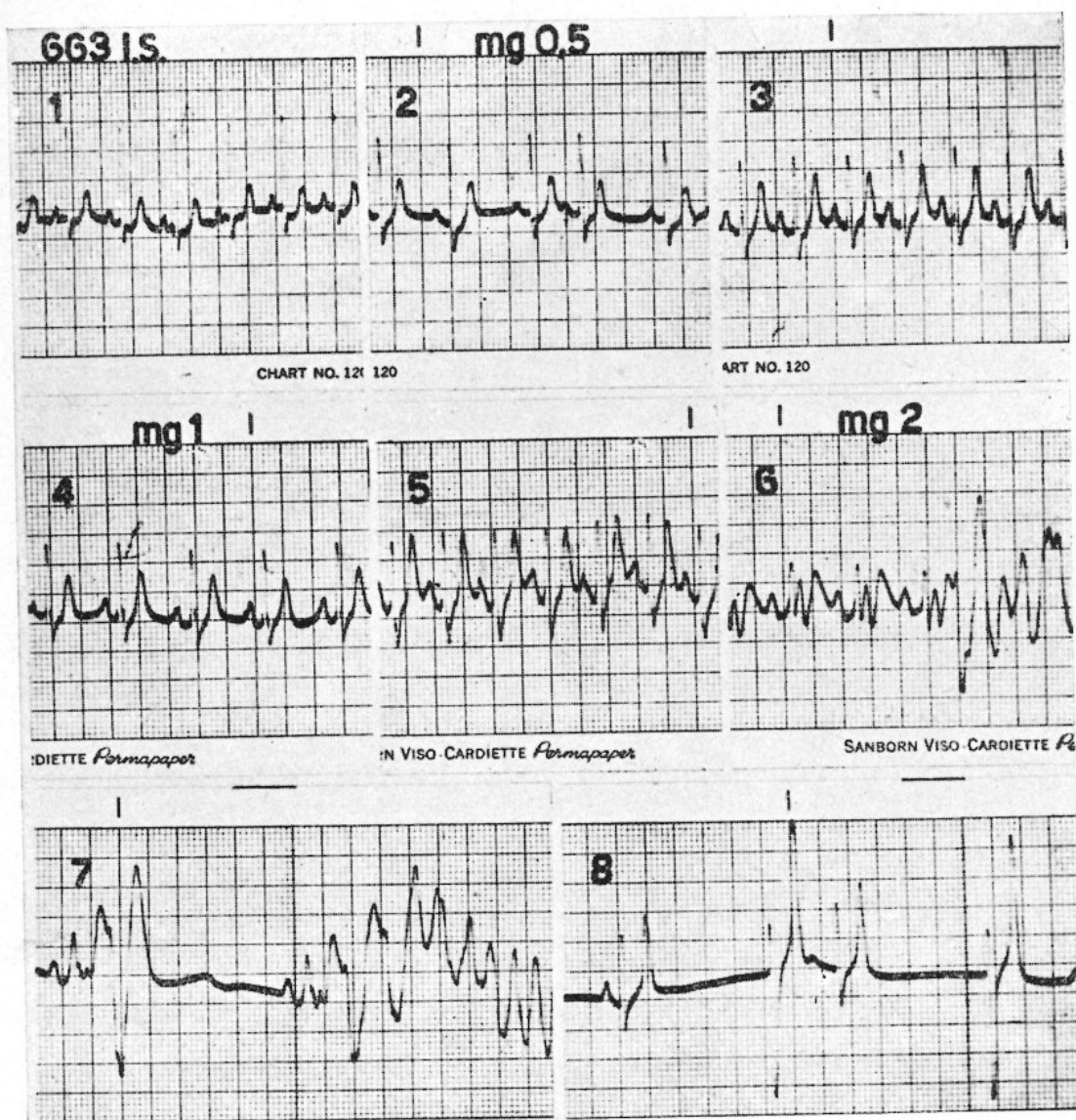


FIG. 3

Azione del 4-ammino-4'-beta-dietilamminoetilamminodifenilsolfone (663 I. S.) e del 4-etilammino-4'-beta-dietilamminoetilamminodifenilsolfone (681 I. S.).

Cane narcotizzato con cloralosio. ECG 2^a derivazione.

a) Tracciati 1-13: azione del 663 I. S.

ECG normale: 1. Polso 166/min.

dopo 0,5 mg/kg e. v.: 2-3. Bradicardia transitoria senza modificazione della pressione arteriosa. Tracciato 2, polso 106/min.

dopo 1,0 mg/kg e. v.: 4-5.

L'introduzione di un gruppo metilico o di un cloro in posizione para del nucleo fenilico annulla l'attività, come anche la sostituzione del gruppo solfonico con un gruppo solfurico.

Inoltre è inattivo il tipo dialchilamminoacilico.

L'introduzione di un gruppo amminico terziario in posizione para del nucleo fenilico lascia inalterato l'effetto biologico; il gruppo amminico

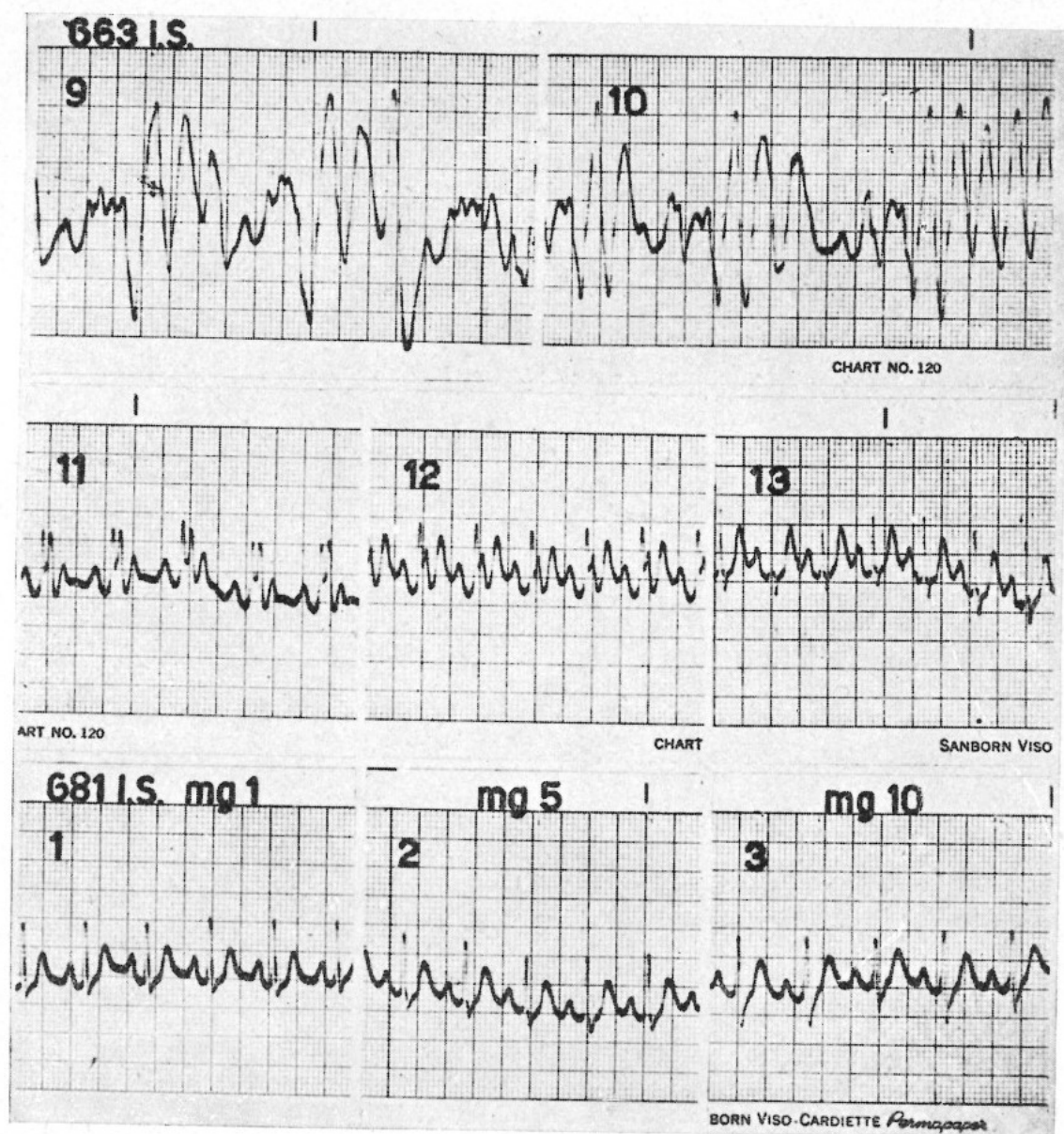


FIG. 3 bis

dopo 2,0 mg/kg e. v.: 6-10. Blocco auricolo-ventricolare e anarchia ventricolare. Caduta della pressione con larghe oscillazioni.

11. La conduzione auricolo-ventricolare si ristabilisce dopo circa 15 minuti. La pressione torna normale. Polso 120/min.

12-13. Ritorno progressivo del tracciato alla normalità. Deformazione dell'onda T. Polso 166/min.

b) Tracciati 1-3: azione del 681 I. S.

ECG dopo 1, 5, 10 mg/kg e. v.: 1-3. Al confronto col prodotto precedente l'ECG è poco modificato.

secondario, specialmente se il sostituito è una catena dialchilamminoalchilica, classifica i prodotti nel gruppo C. Il massimo di attività si incontra dalle sostanze che presentano nella posizione para del nucleo fenilico un gruppo amminico primario.

La variazione degli alchili situati all'azoto terziario della catena dial-

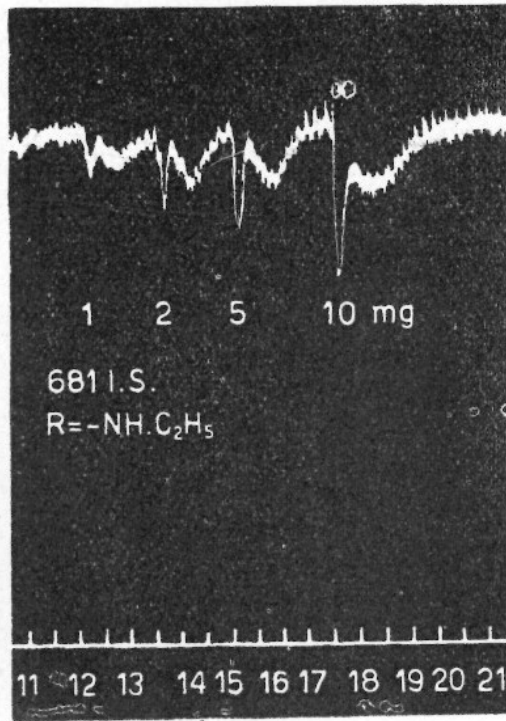
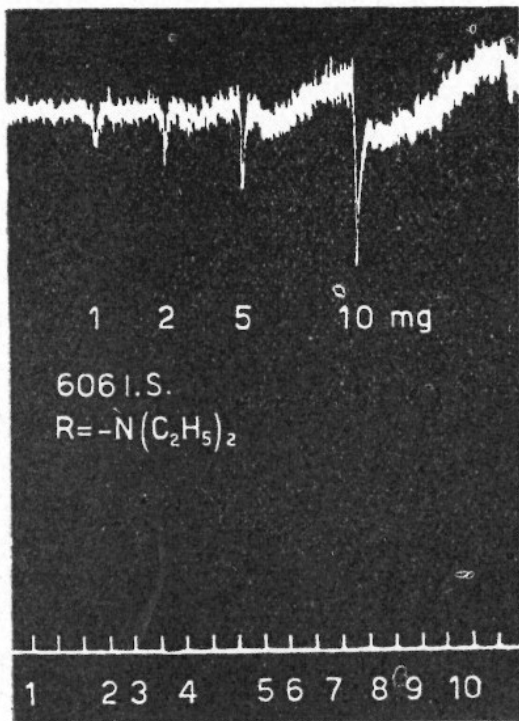
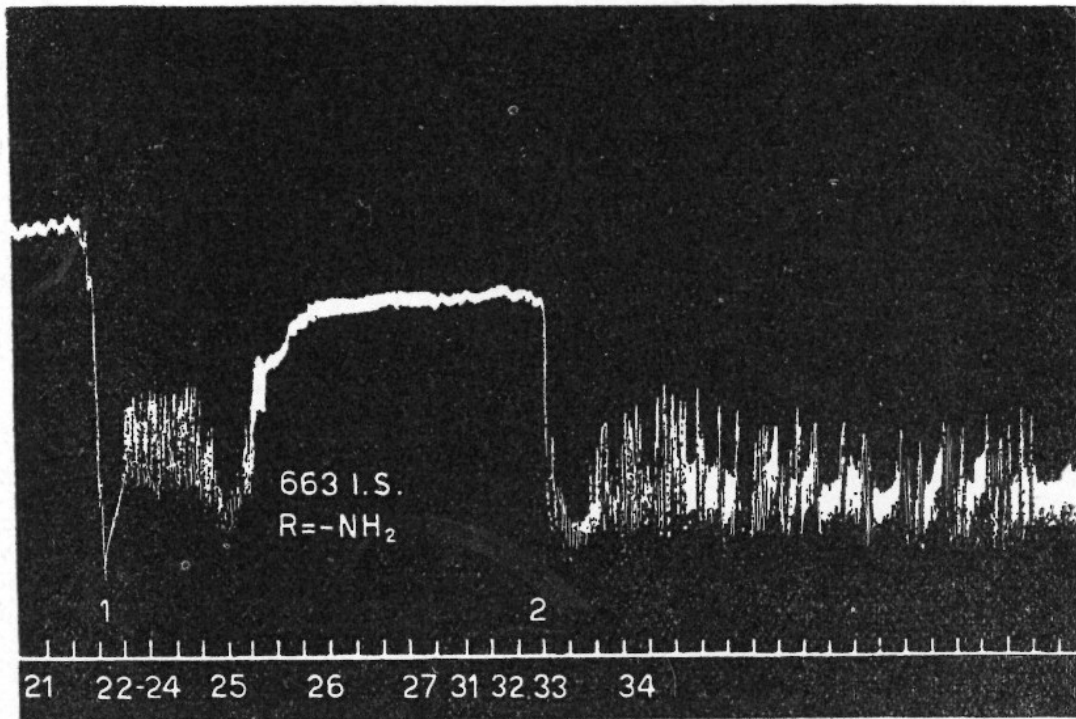
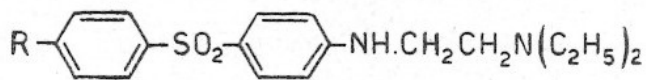


FIG. 4

Azione del 4-ammino-4'-beta-dietilamminoetilamminodifenilsolfone (663 I. S.), del 4-etilammino-4'-beta-dietilamminoetilamminodifenilsolfone (681 I. S.) e del 4-dietilammino-4'-beta-dietilamminoetilamminodifenilsolfone (606 I. S.).

Cani narcotizzati con cloralosio. Pressione arteriosa. Tempo in minuti.
in alto: Azione di due dosi successive di 1 e di 2 mg/kg e. v. di 663 I. S. L'effetto del prodotto si manifesta con una brusca caduta della pressione seguita da una lenta ripresa attraverso grandi oscillazioni e notevoli aritmie.

in basso: Azione di dosi successive di 1, 2, 5 e 10 mg/kg e. v. di 606 I. S. e 681 I. S. L'iniezione dei prodotti anche a dosi alte provoca soltanto un effetto insignificante sulla pressione in rapporto al 663 I. S.

chilamminoalchilica dimostra che i termini metilici ed etilici sono i più attivi, diminuendo l'attività col derivato propilico e desaparendo con quello butilico.

Così si può osservare che l'attività è congiunta ad una struttura assai specifica. Specialmente dà nell'occhio l'importanza del carattere della terza funzione azotata, illustrata nei grafici ed elettrocardiogrammi 3, 3 bis e 4.

Ci è parso particolarmente interessante di intraprendere delle ricerche sui prodotti di questa nuova serie, perchè se si conoscono diversi esempi di glucosidi ed alcaloidi (digitalici, veleni di rospo, farmaci dell'aconito) che sono dei potenti veleni cardiaci, d'altra parte nessun prodotto sintetico, a quanto ci risulta, presenta un'azione così pronunciata sulle fibre cardiache. Attraverso lo studio sistematico di una serie omologa si può sperare di aumentare sempre più l'azione elettiva sul cuore e il margine specificatamente cardiotonico, proprietà che autorizzerebbero un impiego in terapia.

Concludendo, non è privo di fascino il confronto delle formule strutturali, per es. dei digitalici e dei solfoni attivi, rappresentanti di gruppi chimicamente così diversi, ma non senza affinità nelle loro proprietà fisiologiche. Non è da escludere che tale accostamento sia in futuro capace di dare anche un ulteriore contributo alla spiegazione di fenomeni non ancora chiariti in riguardo al ciclo delle reazioni biochimiche così particolare all'automaticismo cardiaco.

Si ringrazia l'Istituto Superiore di Sanità di Roma e la Schweizerische Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie di aver reso possibile l'esecuzione di queste ricerche.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) J. Am. Chem. Soc. 67, 1987 (1945).
 - (²) J. Am. Chem. Soc. 67, 343 (1945).
 - (³) Compt. rend. 222, 1520 (1946); cfr. anche JACOB, MONTEZIN e BOVET, Arch. Int. Pharmacad. 80, 420 (1949).
 - (⁴) J. Am. Chem. Soc. 71, 4134 (1949).
-