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

UIBM

DOMANDA NUMERO	**101983900000490**
Data Deposito	**19/08/1983**
Data Pubblicazione	**19/02/1985**

Priorità	84343
Nazione Priorità	LU
Data Deposito Priorità	20-AUG-82

Titolo

Derivati di acidi ?-amminati, loro preparazione, loro impiego e anche composizioni che contengono questi derivati

DOCUMENTAZIONE RILEGATA

V. 346.637 - DB. 33.804 Ing. Barzanò & Zanardo

STAMPATA

D E S C R I Z I O N E

dell'invenzione industriale dal titolo:

"Derivati di acidi ω-amminati, loro preparazione, loro impiego e anche composizioni che contengono questi derivati".

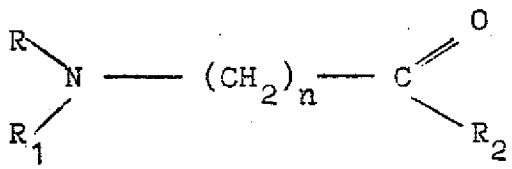
della società: MIDIT Société Fiduciaire enregistrée, di nazionalità liechtenstein, con sede in VADUZ (Princ. di Liechtenstein)

Inventori: CORDI Alexis, GILLET Claude, ROBA Joseph, NIEBES Paul, JANSSENS de VAREBEKE Philippe e LAMBELIN Georges

depositata il 19 AGO 1983 N° 22591 A/83

RIASSUNTO

Derivati di acidi ω-amminati di formula generale I



I

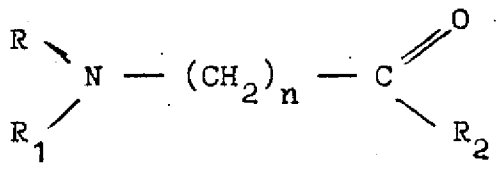
loro miscele racemiche oppure non racemiche, loro isomeri e loro sali, nella cui formula R rappresenta un radicale alchile lineare oppure ramificato C_2-C_{12}, un radicale alchile lineare oppure ramificato C_2-C_4 sostituito con un nucleo fenile oppure fenossile eventualmente a sua volta sostituito, un radicale acile lineare oppure ramificato C_2-C_6 sostituito con

un nucleo fenile eventualmente sostituito; R_1 rappresenta idrogeno, un radicale lineare oppure ramificato C_2-C_{11}, un radicale acile lineare oppure ramificato C_2-C_6 sostituito con un nucleo fenile eventualmente a sua volta sostituito; R_2 rappresenta un gruppo ossidrile, alcossile R_3O oppure amminato; ed n ha un valore di 3, 4 oppure 5.

DESCRIZIONE

La presente invenzione ha per oggetto derivati di acidi ω-amminati e anche sali di questi derivati, loro procedimenti di preparazione e anche composizioni farmaceutiche contenenti almeno uno di questi derivati e il loro metodo di impiego.

La presente invenzione comprende derivati di acidi ω-amminati che corrispondono alla formula generale I



I

e anche sali di questi composti formati con metalli, acidi oppure basi farmaceuticamente impiegabili.

Nella formula generale I:

R rappresenta:

- un radicale alchile lineare oppure ramificato C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12};

- un radicale alchile lineare oppure ramificato C_2 , C_3 , C_4 sostituito con un nucleo fenile oppure fenossile eventualmente sostituiti con uno oppure due radicali alchili lineari oppure ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , con uno oppure con due radicali alcossili lineari oppure ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 oppure con uno oppure due atomi di alogeno come fluoro, cloro oppure bromo;

- un radicale acile lineare oppure ramificato C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 sostituito con un nucleo fenile eventualmente sostituito con uno oppure due radicali alchili lineari o ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , con uno oppure due radicali alcossili lineari oppure ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , oppure con uno oppure due atomi di alogeno come fluoro, cloro oppure bromo;

R_1 rappresenta:

- idrogeno;

- un radicale acile lineare oppure ramificato C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} ;

- un radicale acile lineare oppure ramificato C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 sostituito con un nucleo fenile eventualmente sostituito con uno oppure due radicali alchili lineari oppure ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , con uno oppure con due radicali alcossili

lineari oppure ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 oppure con uno oppure due atomi di alogeno come fluro, cloro oppure bromo;

R_2 rappresenta:

- un gruppo ossidrile;

- un gruppo alcossile R_3O- , in cui R_3 è un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1 , C_2 oppure C_3 ;

- un gruppo amminico ($-NH_2$);

n possiede i valori 3, 4 oppure 5.

Secondo una forma preferita dell'invenzione, questa ha per oggetto composti di formula I, in cui:

R rappresenta:

- un radicale alchile lineare oppure ramificato C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} ;

- un radicale alchile lineare oppure ramificato C_2 , C_3 , C_4 sostituito con un nucleo fenile oppure fenossile eventualmente sostituiti con uno oppure due radicali alchili lineari oppure ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , con uno oppure due radicali alcossili lineari oppure ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , oppure con uno oppure due atomi di alogeno come fluoro, cloro oppure bromo;

- un radicale acile lineare oppure ramificato

C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 sostituito con un nucleo fenile eventualmente sostituito con uno oppure due radicali alchili lineari oppure ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , con uno oppure due radicali alcossili lineari oppure ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , oppure con uno oppure due atomi di alogeno come fluoro, cloro oppure bromo;

R_1 rappresenta:

- idrogeno;

- un radicale acile lineare oppure ramificato C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} ;

- un radicale acile lineare oppure ramificato C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 sostituito con un nucleo fenile eventualmente sostituito con uno oppure due radicali alchili lineari oppure ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , con uno oppure due radicali alcossili lineari oppure ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 oppure con uno oppure due atomi di alogeno come fluoro, cloro oppure bromo;

R_2 rappresenta:

- un gruppo ossidrile;

- un gruppo alcossile R_3O-, in cui R_3 è un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1 , C_2 oppure C_3 ;

- un gruppo amminico ($-NH_2$);

n ha i valori 3, 4 oppure 5;

- quando R rappresenta un radicale dodecile e R_1 rappresenta idrogeno, R_2 non rappresenta un radicale ossidrile,

- quando n ha il valore 4 e quando R_2 rappresenta un gruppo ossidrile e R_1 rappresenta idrogeno, R non rappresenta un radicale n.butile oppure n.ottile,

- quando n ha il valore 4 e quando R_2 rappresenta un gruppo etossile e R_1 rappresenta idrogeno, R non rappresenta un radicale etile oppure n.butile,

- quando R rappresenta un radicale n.butile, R_1 rappresenta idrogeno e R_2 rappresenta un radicale metossile oppure ossidrile, n non ha il valore 3,

- quando R rappresenta un radicale i.propile, R_1 rappresenta idrogeno e R_2 rappresenta un radicale ossidrile, n non possiede il valore 5.

Secondo un'altra forma preferita della presente invenzione, essa ha per oggetto composti di formula I nella quale:

R rappresenta:

- un radicale alchile lineare oppure ramificato C_2-C_{10} ;

- un radicale alchile lineare oppure ramificato C_2-C_4 sostituito con un nucleo fenile oppure fenossile eventualmente sostituiti con un radicale metile

oppure metossile oppure con un atomo di cloro;

R_1 rappresenta:

- idrogeno
- un radicale acile lineare oppure ramificato C_2-C_{11}
- un radicale acile lineare oppure ramificato C_2-C_6 sostituito con un nucleo fenile eventualmente sostituito con un radicale metile oppure metossile oppure con un atomo di cloro;

R_2 rappresenta:

- un gruppo ossidrile
- un gruppo alcossile R_3O, in cui R_3 è un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1-C_3
- un gruppo amminico;

n possiede i valori 3, 4 e 5

- quando n ha il valore 4 e quando R_2 rappresenta un gruppo ossidrile e R_1 rappresenta idrogeno, R non rappresenta un radicale n-butile oppure n-ottile;
- quando n ha il valore 4 e quando R_2 rappresenta un gruppo etossile e R_1 rappresenta idrogeno, R non rappresenta un radicale etile oppure n.butile;
- quando R rappresenta un radicale n.butile, R_1 rappresenta idrogeno e R_2 rappresenta un radicale metossile oppure ossidrile, n non ha il valore 3;
- quando R rappresenta un radicale i.propile,

R_1 rappresenta idrogeno e R_2 rappresenta un radicale ossidrile, n non possiede il valore 5.

Secondo un'altra forma preferita dell'invenzione, questa ha per oggetto derivati di formula I nella quale:

R rappresenta:

- un radicale acile lineare oppure ramificato C_2-C_6 sostituito con un nucleo fenile eventualmente sostituito con un radicale metile oppure metossile oppure con un atomo di cloro;

R_1 rappresenta idrogeno;

R_2 rappresenta:

- un gruppo ossidrile;

- un gruppo alcossile R_3O , in cui R_3 è un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1-C_3 ;

- un gruppo amminico;

n ha i valori 3, 4 e 5.

Una classe preferita di prodotti di formula I è quella nella quale:

R rappresenta un gruppo alchile lineare oppure ramificato C_2-C_{10} ;

R_1 rappresenta idrogeno;

R_2 rappresenta:

- un gruppo ossidrile;

- un gruppo alcossile R_3O, nella quale R_3 è

un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1-C_3 ;

- un gruppo amminico;

n possiede i valori 3, 4 e 5;

- quando n ha il valore 4 e quando R_2 rappresenta un gruppo ossidrile e R_1 rappresenta idrogeno, R non rappresenta un radicale n.butile oppure n.ottile;

- quando n ha il valore 4 e quando R_2 rappresenta un gruppo etossile e R_1 rappresenta idrogeno, R non rappresenta un radicale etile oppure n.butile;

- quando R rappresenta un radicale n.butile, R_1 rappresenta idrogeno e R_2 rappresenta un radicale metossile oppure ossidrile, n non ha il valore 3;

- quando R rappresenta un radicale i.propile, R_1 rappresenta idrogeno e R_2 rappresenta un radicale ossidrile, n non possiede il valore 5.

Un'altra classe preferita di prodotti di formula I è quella nella quale:

R rappresenta:

- un gruppo alchile lineare oppure ramificato C_2-C_{10} ;

- un gruppo acile lineare oppure ramificato C_2-C_6 sostituito con un nucleo fenile;

R_1 rappresenta idrogeno;

R_2 rappresenta:

- un gruppo ossidrile;

- un gruppo alcossile R_3O , in cui R_3 è un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1-C_3 ;

n possiede il valore 3;

quando R rappresenta un radicale n.butile, R_2 non rappresenta un radicale metossile oppure ossidrile.

Un'ultima classe preferita di prodotti di formula I è quella nella quale:

R rappresenta:

- un radicale alchile lineare oppure ramificato C_2-C_{10} ;

- un radicale acile lineare oppure ramificato C_2-C_6 sostituito con un nucleo fenile;

R_1 rappresenta idrogeno;

R_2 rappresenta un gruppo amminico ($-NH_2$);

e n ha il valore 3.

Esempi di composti secondo la presente invenzione sono:

4-n.pentilamminobutanammide

5-n.pentilamminopentanammide

6-n.pentilamminoesanammide

acido 4-n.pentilamminobutanoico

5-(p.tolilacetilammino)pentanammide

6-n.decilamminoesanammide

6-[(2-p.clorofenossietil)ammino]esanammide

4-[(N-n.esil-N-4-clorofenilacetil)ammino]butanammide.

Se i derivati di formula I si presentano sotto forma di sali di addizione con acidi, si può trasformarli, secondo procedimenti usuali, in basi libere oppure in sali di addizione con altri acidi.

I sali impiegati più usualmente sono sali di addizione di acidi non tossici, farmaceuticamente utilizzabili, formati con acidi inorganici opportuni, per esempio acido cloridrico, acido solforico oppure acido fosforico oppure formati con acidi organici opportuni, come acidi alifatici, cicloalifatici, aromatici, arilalifatici oppure eterociclici, carbossilici oppure solfonici, per esempio gli acidi formico, acetico, propionico, succinico, glicolico, gluconico, lattico, malico, tartarico, citrico, ascorbico, glucuronico, maleico, fumarico, piruvico, aspartico, glutammico, benzoico, antranilico, idrossibenzoico, salicilico, fenilacetico, mandelico, embonico, metansolfonico, etansolfonico, pantotenico, toluensolfonico, solfanilico, cicloesilamminosolfonico, stearico, alginico, β-idrossibutirrico, ossalico, malonico, galattarico, galatturonico.

Nel caso in cui R_2 rappresenti un gruppo ossidrile, i derivati della presente invenzione possono esistere sotto forma sia di ione anfotero, sia sotto forma di sali di metalli oppure di sali di ad-

dizione con basi, non tossici e farmaceuticamente utilizzabili.

Se i derivati dell'invenzione nei quali R_2 rappresenta un gruppo ossidrile vengono ottenuti sotto forma di sale, si può trasformarli in acido oppure in altri sali secondo procedimenti classici.

Questi sali possono essere derivati da metalli come per esempio sodio, potassio, litio, calcio, magnesio, alluminio, ferro oppure possono essere sali di addizione con basi come per esempio ammoniaca oppure ammine come etilammina, isopropilammina, etanolammina, dietilammina, dietanolammina, trietilammina, oppure acidi amminati basici, naturali oppure non naturali, come lisina, arginina, ornitina.

I composti di formula I possono avere uno o più atomi di carbonio asimmetrici e sono quindi suscettibili di esistere sotto forma di isomeri ottici, di racemici oppure di diastereoisomeri; tutte queste forme fanno parte della presente invenzione.

I derivati della presente invenzione possono quindi venire impiegati sia sotto forma di miscele contenenti parecchi diastereoisomeri, qualunque sia la proporzione relativa, sia sotto forma di coppie di enantiomeri in proporzioni uguali (miscela racemica) oppure no, sia ancora sotto forma di composti

otticamente puri.

I prodotti della presente invenzione possono venire impiegati nel trattamento di affezioni neurologiche, psichiche oppure cardiovascolari come per esempio epilessia, depressione, discinesie come il morbo di Parkinson, forme spastiche muscolari di origine nervosa, ipertensione, ipotensione, disturbi del sonno, della memoria e anche come sostanze antielmintiche e analgesiche.

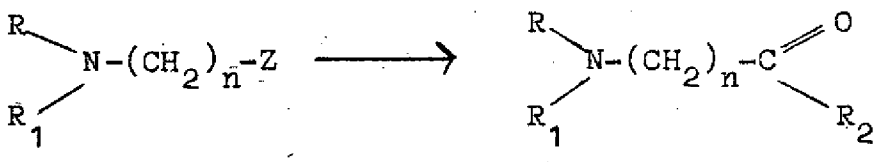
La presente invenzione comprende anche composizioni farmaceutiche che contengono, come sostanza attiva, almeno un composto di formula generale I oppure un sale, con un additivo e/o con un eccipiente impiegato in farmacia galenica.

Queste composizioni vengono preparate in modo da potere venire somministrate per via orale, rettale oppure parenterale. Esse possono essere solidi, liquidi oppure gel e possono presentarsi, in funzione della via di somministrazione, sotto forma di polveri, compresse, confetti, compresse rivestite, capsule, granuli, sciroppi, sospensioni, emulsioni, soluzioni, supposte oppure gel. Queste composizioni possono anche comprendere un'altra sostanza terapeutica avente una attività simile oppure diversa dai prodotti della presente invenzione.

I composti della presente invenzione vengono preparati secondo procedimenti che fanno parte della presente invenzione e secondo procedimenti definiti qui di seguito. Nel caso in cui i procedimenti realizzino la produzione di nuovi composti intermedi, questi nuovi composti, così come i procedimenti che servono alla loro preparazione, fanno parte ugualmente della presente invenzione.

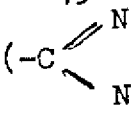
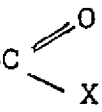
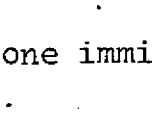
Procedimento A.

Secondo questo modo di procedere, il prodotto II viene trasformato in un derivato di formula I :

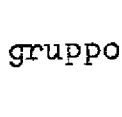


II I

in cui R, R_1 , R_2 e n hanno il significato precedentemente definito e Z rappresenta un gruppo che, mediante azione di un opportuno reattivo, può venire trasformato in una funzione ammide, acido carbossilico oppure estere. Esempi di queste funzioni sono, tra le altre, la funzione ammide, la funzione acido carbossilico, la funzione nitrile, la funzione estere (-COOR', nella quale R' rappresenta sia R_3 , specificato precedentemente, sia un radicale alchile oppure fenile sostituito in modo che esso attivi l'estere nei confronti dell'attacco di un nucleofilo),

la funzione ammidina (), la funzione alogenuro di un acido (, in cui X rappresenta un alogeno come cloro, bromo oppure iodio), la funzione anidride, la funzione immidato () oppure il gruppo N-carbonilimmidazolo.

Z può anche rappresentare un gruppo precursore di un acido carbossilico per esempio il gruppo trialogenometile ($-CX_3$, in cui X rappresenta un atomo di cloro, di bromo oppure di iodio), un gruppo ossazolinico, un gruppo di idrossimetilene ($-CH_2OH$), un gruppo formile (-CHO) che può essere presente oppure no sotto una forma protetta come per esempio un ditioacetale, ciclico oppure non ciclico, un gruppo α,β-diidrossialchile oppure alchenile ($-CHOH-CHOH-R_4$ oppure $-CH=CH-R_4$ nelle quali R_4 rappresenta un radicale alchile lineare C_1-C_{20}), un gruppo acetile ($-CO-CH_3$), un gruppo 1-idrossietile ($-CHOH-CH_3$), un gruppo acetonile ($-CH_2-CO-CH_3$), un gruppo 2-idrossipropile-1 ($-CH_2-CHOH-CH_3$) oppure un atomo di alogeno, come cloro, bromo oppure iodio.

Il gruppo $-CH_2-Z$ può anche rappresentare il gruppo  nella quale B_1 e B_2 possono essere uguali oppure diversi tra di loro e rappresentano

una funzione scelta tra la serie seguente: nitrile, gruppo carbossilico, carbammoile oppure alcossicarbonile ($-COOR_3$, R_3 avendo i valori precedentemente indicati).

Il passaggio dal prodotto II al prodotto I, ossia la trasformazione del gruppo Z oppure $-CH_2-Z$ in un gruppo ($-COR_2$) può venire effettuata mediante reazioni classiche ben documentate in chimica, come per esempio:

a) - trasformazione di un acido carbossilico in ammide. Parecchi procedimenti consentono di effettuare questa trasformazione chimica.

- Per esempio, l'acido carbossilico può venire messo in presenza di ammoniaca, la pirolisi del sale così formato porta alla ammide così come l'azione di un agente di disidratazione per esempio P_2O_5 .

- Un altro modo di procedere consiste nel trasformare l'acido carbossilico in un alogenuro di un acido quindi in una ammide mediante azione di ammoniaca.

- Ancora un altro modo di procedere consiste nel fare reagire un acido carbossilico e ammoniaca in presenza di un reattivo di copulazione come viene impiegato in una sintesi peptidica, per

esempio, dicicloesilcarbodiimmide, N-etil-N'-3-dimetil-amminopropilcarbodiimmide, fosfine, fosfiti, tetracloruro di silicio oppure tetracloruro di titanio.

b) - Trasformazione di un nitrile in ammide oppure in un acido. I nitrili possono venire idrolizzati ottenendo una ammide oppure un acido, sia in mezzo acido, sia in mezzo basico. Se si effettua l'idrolisi in condizioni acide, si possono impiegare acido solforico concentrato, acido cloridrico concentrato acquoso, acido bromidrico acquoso, acido nitrico, acido formico in assenza di solvente, acido acetico in presenza di trifluoruro di boro.

- Un altro modo di trasformare un nitrile in ammide, in mezzo acido, consiste nel trattare detto nitrile con acido cloridrico in un alcool come etanolo. Si forma così un imminoetere intermedio che si trasforma, per effetto termico, in una ammide.

- Se si effettua l'idrolisi in condizioni basiche, si impiegherà, per esempio, idrossido di potassio in t.butanolo oppure si impiegherà una soluzione acquosa di un idrossido di un metallo alcalino o di un metallo alcalino-terroso. La presenza di acqua ossigenata facilita l'idrolisi. La natura del gruppo formatosi, una ammide oppure un gruppo carbossilico, dipende essenzialmente dalle condizioni

di reazione adottate.

c) Trasformazione di un nitrile in estere.

Si effettua questa trasformazione facendo reagire il nitrile con un alcool in mezzo acido. Come solvente, si può impiegare l'alcool oppure qualsiasi altro solvente inerte. Si forma così un imminoetere intermedio che viene trasformato in un estere mediante idrolisi.

d) Trasformazione di un estere in una ammide.

L'amminolisi di un estere viene effettuata in modo classico facendo reagire l'ammoniaca con l'estere, sia in acqua, sia in un solvente organico inerte.

e) Trasformazione di una ammidina in ammide.

Si effettua questa reazione principalmente mediante idrolisi acida in mezzo acquoso qpure alcoolico. L'acido può essere inorganico come acido cloridrico oppure acido solforico oppure può essere organico come l'acido acetico.

f) Trasformazione di un alogenuro di un acido, di un'anidride oppure di un gruppo N-carbonilimmidazolile in un gruppo acido carbossilico oppure in un alcossicarbonile ($-COOR_3$).

Questa trasformazione decorre facilmente trattando il prodotto II con acqua per realizzare la for-

mazione del gruppo carbossilico (reazione di idrolisi) oppure con un alcool R_3OH , R_3 essendo un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1-C_3 , per formare il gruppo alcossicarbonile $-COOR_3$ (reazione di alcoolisi).

Queste reazioni vengono effettuate in presenza di un eccesso di acqua oppure di alcool oppure con una quantità stechiometrica di questi reattivi in presenza di un solvente inerte. L'alcoolisi viene effettuata vantaggiosamente in presenza di un catalizzatore per esempio un acido oppure una base organica o inorganica.

g) Quando il gruppo Z di formula II rappresenta un precursore di un acido carbossilico per esempio un gruppo trialogenometile oppure un gruppo di una ossazolina, la trasformazione in un acido carbossilico viene effettuata sia in acqua, sia in un solvente organico inerte in presenza di un acido. Come acido, si impiega in generale un acido minerale per esempio acidi alogenidrici, acido solforico, concentrato oppure diluito, acido nitrico, concentrato oppure diluito, acido fosforico oppure un acido organico come per esempio l'acido acetico.

h) La trasformazione del gruppo $-CH_2-Z$, che rappresenta il gruppo $-CH\begin{matrix}B_1\\B_2\end{matrix}$, in cui B_1 e B_2

hanno i valori precedentemente indicati, in un gruppo carbossimetile viene effettuata mediante idrolisi in mezzo basico oppure in mezzo acido in condizioni identiche a quelle precedentemente descritte per l'idrolisi di un nitrile, seguita da un periodo di riscaldamento in mezzo acido allo scopo di decarbossilare l'α-di-acido intermedio ottenuto.

i) La trasformazione di altri gruppi precursori del gruppo acido carbossilico in un gruppo carbossilico mediante ossidazione.

Questa trasformazione riguarda in particolare i prodotti intermedi II nei quali Z rappresenta un gruppo come: $-CH_2OH$; $-CHO$; $-CHOH-CH_3$; $-CO-CH_3$; $-CH_2-CHOH-CH_3$; $-CH_2-CO-CH_3$, $-CH=CH-R_4$ e $-CHOH-CHOH-R_4$ nei quali R_4 ha i valori precedentemente definiti. Essa viene realizzata in modo classico impiegando numerosi importanti agenti ossidanti e adottando diversi procedimenti ben noti.

L'ossidazione decorre tramite parecchi prodotti intermedi che possono venire isolati in certi casi e secondo la natura dell'agente di ossidazione, l'ossidazione viene effettuata in acqua oppure in un solvente organico inerte.

Naturalmente, la scelta dell'agente di ossidazione e delle condizioni di reazione verrà effettuata

in funzione della natura del gruppo Z e in modo da mantenere intatti gli altri gruppi presenti nella molecola II.

j) La trasformazione di un acido in estere e viceversa. L'esterificazione di un acido è una reazione molto generale che può avvenire in parecchi modi.

- In modo classico, si fanno reagire l'acido e l'alcool in presenza di un catalizzatore acido. Si effettua questa reazione vantaggiosamente in condizioni anidre e si impiega uno dei reattivi in notevole eccesso. Il solvente può essere sia uno dei reattivi, sia un solvente organico inerte.

- Un altro modo di procedere consiste nel distillare l'acqua dal momento in cui essa si forma impiegando un opportuno apparecchio. Le condizioni di reazione sono identiche a quelle descritte sopra tranne che uno dei reattivi non deve venire impiegato in notevole eccesso.

L'idrolisi dell'estere viene effettuata in condizioni di catalisi acida oppure basica ma, in questo caso, uno dei reattivi, se necessario l'acqua, viene impiegato in eccesso molto notevole.

k) La trasformazione del gruppo Z che rappresenta un gruppo alcossicarbonile (-COOR'), un gruppo carbossilico, un suo sale oppure un suo anione in un

gruppo alcossicarbonile ($-COOR_3$).

Secondo la natura di Z, questa trasformazione può venire effettuata mediante esterificazione, come descritto nel paragrafo precedente, mediante transesterificazione, riscaldando il derivato II che contiene il gruppo -COOR' in presenza di un eccesso di alcool R_3OH e di un catalizzatore acido oppure basico, vantaggiosamente eliminando in modo continuo mediante distillazione l'alcool R'OH formatosi, oppure mediante alchilazione per mezzo di un reattivo WR_3 , in cui W rappresenta un gruppo facilmente sostituibile per esempio un alogeno come cloro, bromo oppure iodio, un gruppo O-mesile, O-tosile, un gruppo solfato ($-O-SO_2-OR_3$), un gruppo acilossile (R_5-CO-O) oppure un gruppo ossidrile. R_3 rappresenta un gruppo alchile lineare oppure ramificato C_1-C_3 e R_5 rappresenta un gruppo R_3 oppure un gruppo fenile. L'alchilazione del gruppo carbossilico, del suo sale oppure del suo anione viene effettuata normalmente in un solvente organico inerte in presenza di una base debole inorganica oppure preferibilmente in presenza di una base organica come piridina oppure trietilammina.

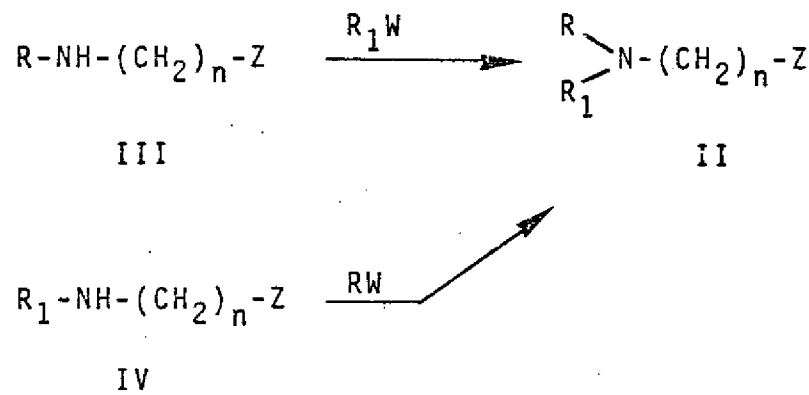
1) La trasformazione di Z, che rappresenta un atomo di alogeno, in un gruppo di un acido carbossilico.

Questa trasformazione viene effettuata, in modo classico, trasformando il prodotto alogenato in un derivato organometallico, il cui trattamento con anidride carbonica, seguito da idrolisi del prodotto intermedio formatosi, fornisce il gruppo carbossilico. Il metallo impiegato può essere litio, magnesio, zinco oppure manganese.

Allo scopo di evitare reazioni secondarie nel corso di questa trasformazione, il gruppo funzionale RR_1N- presente nella molecola II, dovrà venire protetto in modo opportuno.

Per una migliore comprensione del procedimento, vengono descritti qui di seguito le principali vie di accesso al derivato II:

1. Il derivato II può venire ottenuto dai prodotti III oppure IV mediante alchilazione oppure mediante acilazione secondo gli schemi riportati qui di seguito.



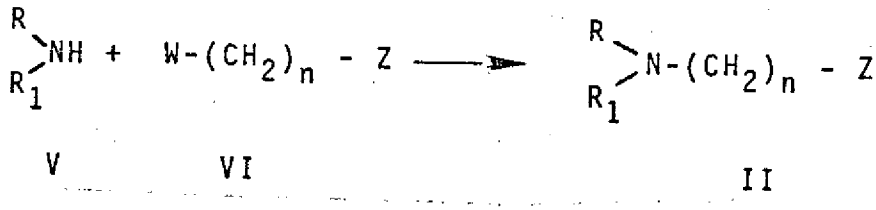
nei quali R, R_1, Z, W e n possiedono i valori pre-

cedentemente definiti, ma nel reattivo R_1W, il gruppo R_1 non rappresenta idrogeno.

RW e R_1W possono anche rappresentare un chetene di formula $\begin{matrix} R_6 \\ \diagdown \\ \quad C=C=O, \\ \diagup \\ R_7 \end{matrix}$ in modo che il gruppo $\begin{matrix} R_6 \\ \diagdown \\ \quad CH-CO-, \\ \diagup \\ R_7 \end{matrix}$ ottenuto dopo acilazione dei derivati III oppure IV, corrisponde, a seconda dei casi, a un gruppo R oppure ad un gruppo R_1 . Questa reazione di alchilazione oppure di acilazione può venire effettuata in un solvente organico inerte per esempio un idrocarburo clorurato, un alcool oppure un idrocarburo alifatico o aromatico, scelto in funzione della natura del reattivo.

La reazione decorre ad una temperatura compresa tra 0°C e la temperatura di riflusso del solvente. Vantaggiosamente, si può effettuare la reazione in presenza di una base organica come trietilammina, piridina oppure N-dimetilanilina oppure in presenza di una base minerale come idrossidi, carbonati e bicarbonati di metalli alcalini oppure di metalli alcalino-terrosi oppure in presenza di calce finemente polverizzata.

Una variante di questo procedimento viene illustrata qui di seguito:



V VI II

in cui R, R_1 , W, Z e n hanno i valori precedentemente indicati.

La reazione indicata sopra è simile alla reazione di alchilazione dei derivati III oppure IV descritta precedentemente ed è naturale che le condizioni di operazione per queste tre reazioni sono del tutto paragonabili.

Secondo un'altra variante del procedimento, il derivato II può venire sintetizzato mediante acilazione di una ammina primaria con un acido carbossilico usando fosgene come agente di copulazione. Il fosgene può venire introdotto in una soluzione della ammina e dell'acido carbossilico oppure può venire fatto reagire con uno dei due reattivi e il prodotto intermedio così formato può venire anch'esso fatto reagire con il secondo reattivo.

Questa variante, nella quale il fosgene viene fatto reagire con l'ammina IV, seguita dalla trasformazione dell'isocianato intermedio, viene illustrata dal seguente schema:

$$R_1NH\text{-}(CH_2)_n\text{-}Z \xrightarrow{COCl_2} O{=}C{=}N\text{-}(CH_2)_n\text{-}Z$$

IV

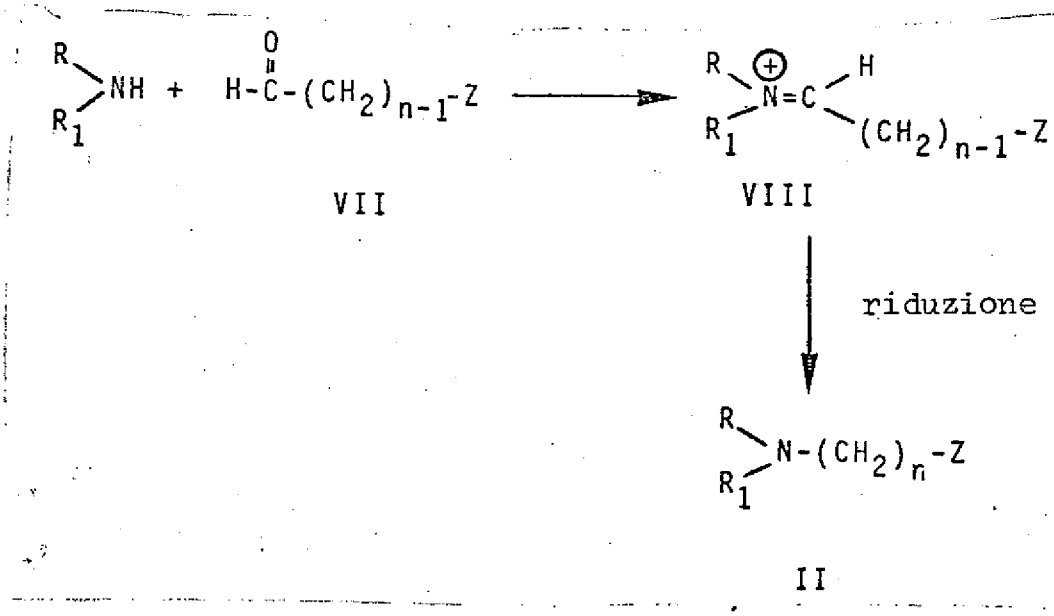
$$\xrightarrow{R_8\text{-}COOH} R_8\text{-}CO\text{-}N(R_1)\text{-}(CH_2)_n\text{-}Z$$

in cui R_1 rappresenta idrogeno, Z e n hanno i valori specificati precedentemente e il gruppo R_8-CO corrisponde al gruppo R come precedentemente definito.

Secondo un'altra variante, il derivato II nel quale R rappresenta un gruppo alchile oppure alchile sostituito come definito precedentemente, può venire ottenuto mediante acilazione dei derivati III oppure IV, come descritto qui di seguito, seguita da una riduzione dell'ammide ottenuta come prodotto intermedio. Vengono descritti numerosi metodi per effettuare tale riduzione, ma è evidente che nella scelta delle condizioni di reazione, è necessario avere cura di preservare la funzionalità del gruppo Z.

2. Un'altra via di accesso al derivato II è caratterizzata dalla formazione di un sale di imminio intermedio VIII partendo da una ammina e da un composto carbonilato VII.

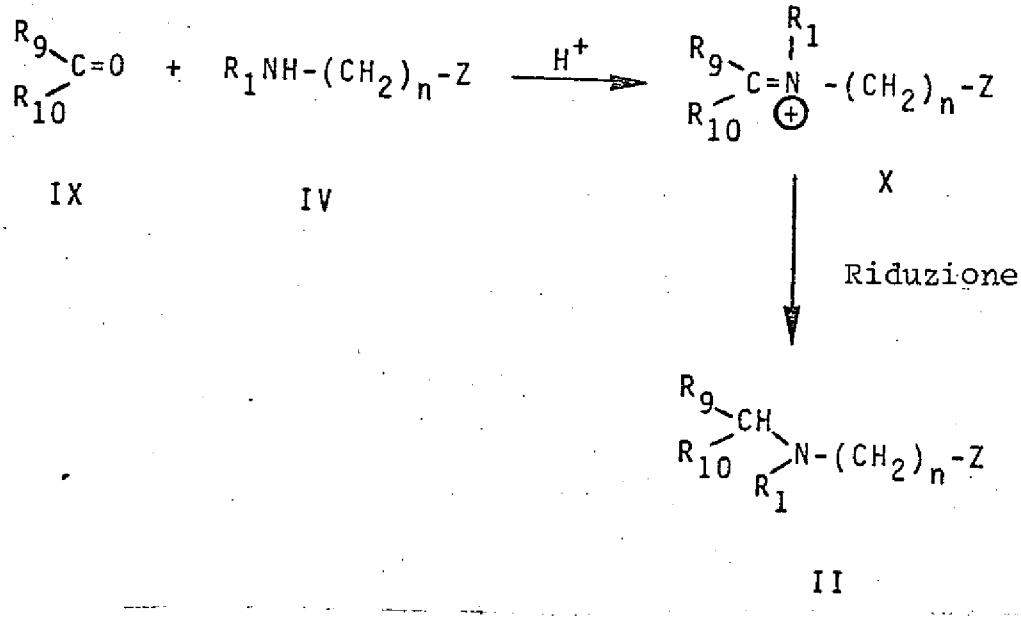
La riduzione del sale di imminio porta al derivato II.



La condensazione tra l'ammina e il derivato carbonilato VII viene effettuata, in modo classico, in un solvente organico inerte, preferibilmente non miscibile con acqua. Vantaggiosamente, la reazione è catalizzata da un acido minerale oppure organico.

Si effettua la riduzione in un solvente opportuno in modo classico con idrogeno in presenza di un catalizzatore di idrogenazione, con un idruro di un metallo alcalino, con idruro di alluminio e di litio oppure usando un altro agente di riduzione, ma è evidente che il metodo di riduzione del sale di imminio verrà scelto in modo da conservare intatta la funzionalità del gruppo Z. Scegliendo differentemente i reattivi, si può realizzare una variante di questo procedimento che consente di arrivare al prodotto II passando attraverso a prodotti intermedi che portano

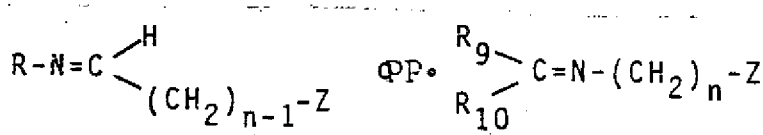
le medesime funzioni chimiche indicate sopra.



R_1 , Z e n hanno i significati precedentemente indicati mentre i gruppi R_9 e R_{10} hanno valori tali che il gruppo $\begin{matrix} R_9 \\ R_{10} \end{matrix}\!\!>\!CH$ è equivalente a R.

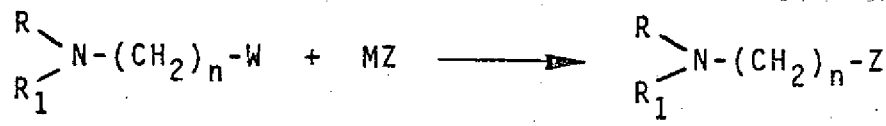
La condensazione del derivato carbonile con la ammina IV e la riduzione del sale di imminio X vengono effettuate nelle condizioni descritte sopra.

Si deve fare notare che quando R_1 rappresenta idrogeno, le condensazioni descritte sopra portano ad ottenere una immina di formula:



nelle quali R, R_9 , R_{10} , Z ed n hanno i valori precedentemente definiti. Le condizioni di sintesi e di riduzione delle immine XI e XII sono completamente paragonabili a quelle della sintesi e della riduzione dei sali di imminio VIII e X.

3. Un'altra via di accesso ai derivati di formula II consiste nella trasformazione di un prodotto di formula XIII per mezzo del reattivo XIV, secondo lo schema indicato qui di seguito:



XIII XIV II

in cui R, R_1 , W e n hanno i significati precedentemente indicati, M rappresenta idrogeno oppure rappresenta un metallo come litio, sodio, potassio oppure magnesio e Z ha i valori precedentemente indicati compatibili con la reazione presa in considerazione come per esempio:
un gruppo nitrile, un gruppo trialogenometile oppure un gruppo ditioacetale ciclico oppure non ciclico.

La trasformazione del prodotto XIII può venire effettuata seguendo differenti metodi classici, scelti in funzione della natura di W e di Z. Alcuni di questi metodi sono riassunti qui di seguito a titolo esem-

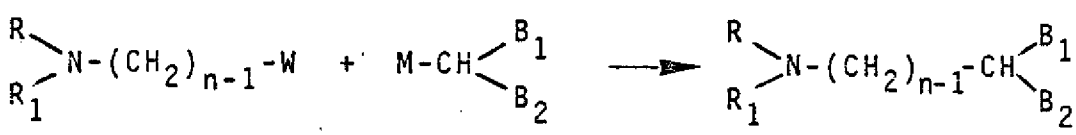
plificativo:

a) quando Z rappresenta un gruppo nitrile oppure un gruppo trialogenometile, si può effettuare la reazione in diversi solventi come per esempio acqua, un alcool inferiore, dimetilformammide oppure in miscele di solventi miscibili oppure non miscibili.

In parecchi casi, è vantaggioso operare in presenza di una base organica oppure in presenza di un catalizzatore di trasporto di fase.

b) quando Z rappresenta un gruppo ditioacetale ciclico oppure non ciclico, si effettua la reazione in condizioni anidre a bassa temperatura, in un solvente inerte come etere dietilico oppure tetraidrofurano. Il prodotto II viene allora ottenuto mediante deprotezione del gruppo formile adottando metodi ben noti come idrolisi in mezzo acido oppure azione di sali mercurici.

4. Un'altra via di accesso a derivati di formula II nei quali $-CH_2Z$ rappresenta il gruppo $-CH\begin{matrix}B_1\\B_2\end{matrix}$ consiste nella alchilazione di un derivato XV con un reattivo XVI secondo il seguente schema:



XV XVI

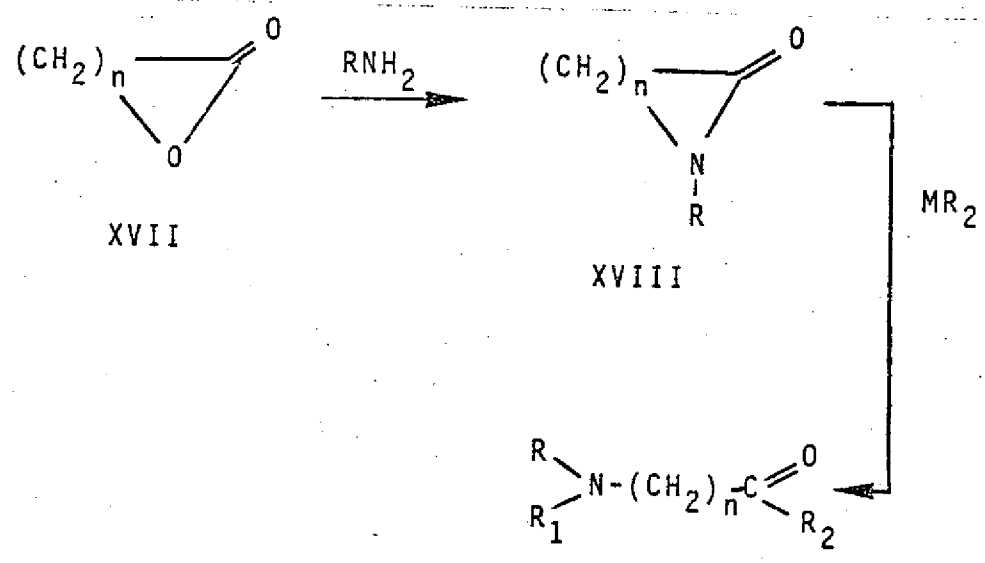
in cui R, R_1 , B_1 , B_2 , W e n hanno i significati precedentemente indicati, tranne per W che, in questo caso, non rappresenta un gruppo ossidrile.

M rappresenta un metallo alcalino come sodio, potassio oppure litio.

Si effettua questa reazione classica, in generale, sotto atmosfera inerte e in condizioni anidre impiegando un solvente come un alcool oppure un idrocarburo alifatico o aromatico.

Procedimento B.

Questo procedimento consiste nell'apertura di un lattame XVIII, sotto l'azione di una base oppure di un acido. Detto lattame XVIII viene ottenuto, in modo tradizionale, partendo dal lattone XVII secondo lo schema:



in cui R, R_2 , M e n hanno i significati precedente-

mente indicati. La trasformazione del lattone in lattame viene effettuata in un solvente organico inerte, vantaggiosamente alla temperatura di riflusso del mezzo di reazione. L'apertura del lattame può venire effettuata sotto l'azione dell'ammoniaca, di un ammiduro, di un alcoolato oppure di un idrossido di un metallo alcalino, oppure sotto l'azione di un acido minerale come acido cloridrico oppure acido solforico. Essa decorre in acqua oppure in un solvente organico inerte come un etere, un alcool, un idrocarburo alifatico, aromatico, oppure un idrocarburo clorurato.

E' evidente che i metodi descritti per la sintesi del composto II possono venire applicati anche a prodotti nei quali il gruppo Z ha già il valore del gruppo $C(=O)R_2$ come precedentemente specificato e possono portare anche direttamente ai prodotti della presente invenzione corrispondenti alla formula generale I.

E' evidente che nel caso di tutti i procedimenti di sintesi dei composti di formule I e II, e anche per quelli citati per la trasformazione del gruppo Z e del gruppo CH_2-Z in un gruppo $-C(=O)R_2$, i reattivi e le condizioni di reazione vengono scelti in modo tale da mantenere intatti i gruppi funzionali

già presenti nella molecola e che non sono implicati nella reazione considerata.

Così, allo scopo di potere realizzare la sintesi dei composti I e II, talvolta è necessario impiegare gruppi di protezione allo scopo di preservare la funzionalità dei gruppi presenti nella molecola di partenza. La scelta delle condizioni sperimentali condizionerà la scelta dei gruppi di protezione che, così come i procedimenti della loro introduzione e come i metodi di protezione, sono ben descritti in letteratura.

Qui di seguito vengono riportati esempi dettagliati di preparazione di alcuni derivati della presente invenzione.

Questi esempi hanno soprattutto per scopo di illustrare ulteriormente le particolari caratteristiche dei procedimenti secondo la presente invenzione.

Esempio 1

Sintesi della 4-n.pentilamminobutanammide

5 g (0,041 moli) di 4-clorobutanammide vengono sciolti in 19 ml (0,165 moli) di pentanammina e vengono sottoposti ad agitazione per 48 ore a temperatura ambiente. Mediante aggiunta di etere (400 ml), si forma un precipitato che viene filtrato e viene ricristallizzato due volte da isopropanolo.

P.F.(°C): 187.

Analisi elementare:	C	H	N
% calcolato	51,7	10,1	13,4
% trovato	52,0	10,2	13,4

Esempio 2

Sintesi della 5-n.pentilamminopentanammide

a) Si porta a riflusso nel corso di 48 ore una miscela di 4,5 g di 5-cloropentannitrile (0,040 moli), 3,8 g (0,044 moli) di pentanammina, 3,7 g di bicarbonato di sodio in 60 ml di etanolo assoluto. Il cloruro di sodio formatosi viene filtrato e il filtrato viene evaporato a secco sotto vuoto per eliminare la pentanammina in eccesso. L'olio residuo viene sciolto in etere e viene addizionato di etere/ /HCl. Si forma un precipitato bianco che viene filtrato (cloridrato del 5-n.pentilamminopentananitrile).

P.F.(°C): 207-209.

b) 2,78 g (0,013 moli) di cloridrato del 5-n. pentilamminopentannitrile vengono posti in sospensione in 3,4 ml di HCl concentrato e vengono sottoposti ad agitazione a 5°C per 6 giorni. La soluzione limpida ottenuta viene versata su 20 ml di isopropanolo, il prodotto solido che cristallizza viene filtrato e viene lavato con isopropanolo.

PF(°C): 216-217.

Analisi elementare:	C	H	N
% calcolato	53,9	10,4	12,5
% trovato	54,2	10,5	12,6.

Esempio 3

Sintesi della 6-decilamminoesanammide

4,5 g di 6-cloroesanammide (0,030 moli) vengono riscaldati a riflusso in 100 ml di etanolo contenenti 5,2 g di decanammina (0,033 moli) e 2,52 g di $NaHCO_3$ (0,033 moli). Dopo 2 giorni e 2 notti, la soluzione viene raffreddata, viene filtrata e viene evaporata; il prodotto solido viene ricristallizzato 2 volte in acetato d'etile. Il prodotto solido ottenuto viene sciolto in etanolo e viene addizionato di etere/ /HCl; il nuovo prodotto solido ottenuto viene ricristallizzato due volte in isopropanolo.

P.F. (°C): 206.

Analisi elementare:	C	H	N
% calcolato	62,6	11,5	9,1
% trovato	63,0	11,7	9,3.

Esempio 4

Sintesi della 5-(p.tolilacetilammino)pentanammide

Ad una soluzione di 0,7 g (0,017 moli) di NaOH e di 2 g di 5-amminopentanammide (0,017 moli) in 10 ml di acqua raffreddata a 0°C, si aggiungono goccia a goccia contemporaneamente 2,9 g (0,017 moli)

di cloruro di p-tolilacetile e una soluzione di 0,7 g di NaOH in 4 ml di acqua. Si sottopone ad agitazione la sospensione che si è formata nel corso di un'ora a temperatura ambiente. Si filtra il prodotto solido e lo si ricristallizza 2 volte in isopropanolo.

P.F. (°C): 206.

Analisi elementare:	C	H	N
% calcolato	67,7	8,1	11,3
% trovato	67,8	8,1	11,3

Esempio 5

Sintesi dell'acido 4-pentilamminobutanoico

In un apparecchio di Parr, si introducono 7,75 g di pentanal (0,090 moli), 7,73 g di acido gamma amminobutanoico (0,075 moli), 800 mg di palladio al 10% su carbone, 5 g di setaccio molecolare 3 Å e 200 ml di etanolo assoluto. L'apparecchio viene sottoposto ad agitazione sotto atmosfera di idrogeno per 18 ore. Si filtra la sospensione e si evapora il filtrato a secco a 20°C a pressione ridotta. Il prodotto solido viene lavato con etere, viene sciolto nella quantità minima di etanolo e viene addizionato di etere. I cristalli ottenuti vengono ricristallizzati ancora una volta nel medesimo modo.

P.F. (°C): 161-162.

Analisi elementare:	C	H	N
% calcolato	62,4	11,0	8,1
% trovato	62,1	11,1	8,0 .

Esempio 6

Sintesi della 6-[3-(3,4-dimetossifenil)propanoilammino]-esanammide

Ad una soluzione di 2,6 g (0,020 moli) di 6-amminoesanammide e di 0,8 g di NaOH in 15 ml di acqua, raffreddata a 0°C, si aggiungono contemporaneamente 4,6 g (0,02 moli) di cloruro di 3-(3,4-dimetossifenil)-propanoile e 2,4 g di NaOH in 20 ml di acqua. Si sottopone ad agitazione la sospensione per 2 ore a temperatura ambiente. Quindi, si filtra il prodotto solido e lo si ricristallizza da isopropanolo.

P.F. (°C): 137.

Analisi elementare:	C	H	N
% calcolato	63,3	8,1	8,7
% trovato	63,2	8,2	8,6.

Esempio 7

Sintesi della 6-n.pentilamminoesanammide

Si riscalda a riflusso per 4 giorni una miscela di 5 g di 6-cloroesanammide (0,033 moli), 4,25 ml di pentanammina (0,037 moli) e 2,8 g di bicarbonato di sodio (0,034 moli) in 100 ml di etanolo. Quindi, dopo raffreddamento della soluzione, si fil-

trano i sali e si evaporano i solventi a secco. Il prodotto che solidifica viene cristallizzato due volte in acetato d'etile, viene sciolto in una quantità minima di metanolo e viene addizionato di etere/HCl. Il prodotto solido che si forma viene filtrato e viene essiccato.

P.F.(°C): 190,5.

Analisi elementare:	C	H	N
% calcolato	55,8	10,6	11,8
% trovato	55,8	10,6	11,8.

Esempio 8

Sintesi della 4-n.esilamminobutanammide

a) Si riscalda a riflusso per 2 giorni una miscela di 18,5 ml di 4-clorobutannitrile (0,2 moli), 29,1 ml di esanammina (0,22 moli) e 18,5 g di bicarbonato di sodio (0,22 moli) in 500 ml di etanolo. Quindi, si raffredda la sospensione, si filtrano i sali e si evapora il filtrato. Il residuo viene ripartito tra acqua e diclorometano. La fase diclorometano viene lavata con acqua, viene anidrificata su K_2CO_3 e viene evaporata a temperatura ambiente. L'eccesso di esanammina viene evaporato sotto alto vuoto e l'olio residuo viene sciolto in etere anidro e viene addizionato di etere/HCl. Il prodotto solido che si forma viene filtrato, viene sciolto in una quan-

tità minima di metanolo e viene addizionato di etere anidro. Il prodotto così ottenuto viene usato tal quale nella fase successiva.

b) 4,2 g di 4-esilamminobutannitrile (0,02 moli) vengono sottoposti ad agitazione per 4 giorni a 5°C in 5 ml di HCl concentrato. Quindi, si versa questa soluzione in 50 ml di acetone ghiacciato. Il prodotto solido bianco che si forma viene ricristallizzato in isopropanolo.

P.F. (°C): 194.

Analisi elementare:	C	H	N
% calcolato	53,9	10,4	12,6
% trovato	54,1	10,4	12,6.

Esempio 9

Sintesi della 4-[(N-n.esil-N-4-clorofenilacetil)amino]butanammide

650 mg di cloridrato della 4-esilamminobutanammide (0,003 moli) vengono sciolti in 9,4 ml di KOH 1 N a 10°C. A questa soluzione si aggiungono goccia a goccia 0,65 ml di cloruro dell'acido 4-clorofenilacetico. Si forma immediatamente un olio che solidifica. Dopo 2 ore di reazione, si estrae l'olio con etere, si lava la fase eterea con acqua e con acido cloridrico 1 N, la si anidrifica su K_2CO_3 e la si evapora. Il prodotto solido residuo viene ricristal-

lizzato in acetato d'etile.

P.F.(°C): 105-106.

Analisi elementare:	C	H	N
% calcolato*	63,1	8,0	8,2
% trovato	63,0	7,9	8,1

* calcolato per un contenuto in acqua di 1,03%.

Esempio 10

Sintesi della 5-n.dodecilamminopentanammide

a) Si riscaldano a riflusso per 2 giorni 7,4 g di dodecanammina (0,04 moli), 4,23 g di 5-cloropentannitrile (0,036 moli) e 3,4 g di bicarbonato di sodio (0,04 moli) in 100 ml di etanolo. Quindi, la soluzione raffreddata viene filtrata e il filtrato viene evaporato. L'olio residuo viene distillato sotto 0,25 mm Hg. Si raccoglie la frazione che distilla a 170°C. Essa viene sciolta in etanolo e viene addizionata di etere/HCl. Il prodotto solido che precipita viene filtrato e viene impiegato senza purificazione supplementare nella fase successiva.

b) 2 g di cloridrato del 5-dodecilamminopentannitrile (0,007 moli) vengono sciolti in 50 ml di acido acetico. Si satura questa soluzione con acido cloridrico anidro e si sottopone ad agitazione a temperatura ambiente per 2 giorni. L'acido acetico viene quindi evaporato, il prodotto solido viene

ripreso in etere e filtrato e il prodotto solido viene ricristallizzato due volte in isopropanolo.

P.F.(°C): 212.

Analisi elementare:	C	H	N
% calcolato	63,6	11,6	8,7
% trovato	63,9	11,6	8,8.

Esempio 11

Sintesi della 4-n.pentilamminobutanammide

a) Si riscalda a riflusso per 2 giorni una miscela di 18,5 ml di 4-clorobutannitrile (0,2 moli), 19,1 g di pentanammina (0,22 moli) e 18,5 g di bicarbonato di sodio (0,22 moli) in 500 ml di etanolo. Quindi, si raffredda la sospensione, si filtrano i sali e si evapora il filtrato. Il residuo viene ripartito tra acqua e diclorometano. La fase diclorometano viene lavata con acqua, viene anidrificata su K_2CO_3 e viene evaporata a temperatura ambiente. L'eccesso di pentanammina viene evaporato sotto alto vuoto e l'olio residuo viene sciolto in etere anidro e viene addizionato con etere/HCl. Il prodotto solido che si forma viene filtrato, viene sciolto in una quantità minima di metanolo e viene addizionato con etere anidro fino ad ottenere un precipitato abbondante che viene filtrato e viene impiegato tal quale nella fase successiva.

b) 3,1 g di 4-pentilamminobutannitrile (0,02 moli) vengono sciolti in 30 ml di acido acetico glaciale e vengono saturati con HCl a temperatura ambiente.

Dopo 24 ore di agitazione, l'acido acetico viene evaporato e il prodotto solido residuo viene ricristallizzato in isopropanolo.

P.F. (°C): 187,5.

Analisi elementare:	C	H	N
% calcolato	51,7	10,1	13,4
% trovato	51,8	10,2	13,4

Esempio 12

Sintesi della 4-n.pentilamminobutanammide

In un apparecchio di Parr, si introducono 2,76 g di cloridrato della 4-amminobutanammide (0,02 moli), 1,9 g di pentanale (0,022 moli), 100 mg di palladio su carbone al 10% e 50 ml di etanolo. Si sottopone ad agitazione l'apparecchio di Parr durante una notte sotto atmosfera di idrogeno a temperatura ambiente. Si filtra quindi il catalizzatore, si evapora il solvente e si fa solidificare il residuo in etere. Il prodotto solido ottenuto viene ricristallizzato 3 volte in isopropanolo.

P.F.(°C): 186,5.

Analisi elementare:	C	H	N
% calcolato	51,7	10,1	13,4
% trovato	52,0	10,3	13,5.

Esempio 13

Sintesi della 4-n.pentilamminobutanammide

3,1 g di N-pentilpirrolidone (0,02 moli) vengono introdotti in un pallone da 200 ml contenente 3,9 g di ammiduro di sodio (0,1 moli) posti in sospensione in 50 ml di toluene. La sospensione viene portata a riflusso per 3 giorni, dopo di che si aggiungono 10 ml di acqua e si aggiunge HCl 1N in quantità sufficiente a rendere la soluzione acida (pH 2). La fase acquosa viene decantata e viene liofilizzata. Il residuo viene estratto con isopropanolo bollente, il prodotto solido che cristallizza viene filtrato e viene ricristallizzato 2 volte in isopropanolo.

P.F.(°C): 186.

Analisi elementare:	C	H	N
% calcolato	51,7	10,1	13,4
% trovato	51,4	10,0	13,7.

Esempio 14

Sintesi dell'acido 4-(2-feniletilammino)butanoico

a) In un pallone da 1 litro raffreddato in un bagno di ghiaccio si introducono sotto azoto 500 ml di toluene e 15,2 ml di pirrolidone (0,2 moli). A

questa soluzione, si aggiungono in tre volte 9,6 g di idruro di sodio (0,4 moli). Dopo un'ora di agitazione a 0°C si lascia che la sospensione ritorni a temperatura ambiente. Si aggiungono quindi 37,15 ml di 2-fenil-1-bromoetano (0,27 moli) e si porta la massa a riflusso per 12 ore. Dopo aggiunta di 100 ml di acqua, la fase toluenica viene decantata e viene lavata 3 volte con acqua, viene anidrificata su K_2CO_3 e viene evaporata; l'olio residuo viene distillato sotto 10 mm Hg. Si raccoglie il liquido incolore che viene distillato a 175°C e viene identificato come N-(2-feniletil)pirrolidone.

b) 17,9 g di N-(2-feniletil)pirrolidone (0,095 moli) vengono portati a riflusso in 25 ml di HCl concentrato per 20 ore. La soluzione viene quindi evaporata a secco e il prodotto solido residuo viene cristallizzato in metiletilchetone.

P.F.(°C): 149-150.

Analisi elementare:	C	H	N
% calcolato	59,1	7,4	5,8
% trovato	59,2	7,5	5,7.

Esempio 15

Sintesi dell'estere etilico dell'acido 4-(2-fenil-etilammino)butanoico

1 g di cloridrato dell'acido 4-(2-feniletilam

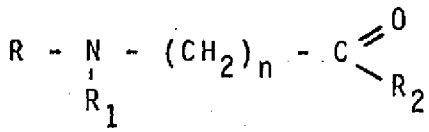
mino)butanoico (0,004 moli) viene portato a riflusso per 1 ora in 10 ml di etanolo/HCl 5N. La soluzione viene quindi evaporata a secco e il prodotto solido ottenuto viene ricristallizzato in metiletilchetone.

P.F.(°C):206-207 .

Analisi elementare:	C	H	N
% calcolato	61,9	8,2	5,1
% trovato	61,9	8,2	5,2 .

La tabella I riportata qui di seguito raggruppa i derivati degli esempi precedentemente citati e anche altri derivati della presente invenzione preparati seguendo i procedimenti di cui sopra. Tutti i composti riportati nella tabella I danno un'analisi elementare C.H.N. corretta.

TABELLA I



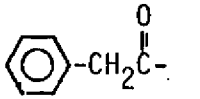
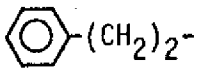
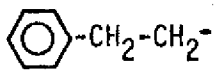
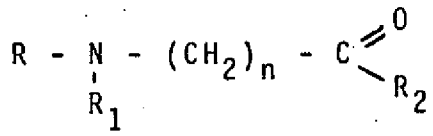
Codice CP	N°	R	R_1	R_2	n	PF(°C) PEb(°C)/mb	Solvente di ricristallizzazione
2081	1	nC_5H_{11}-	H	NH_2	3	187-188	Isopropanolo(1)
2455	2		H	NH_2	3	164-166	Isopropanolo
2624	3		H	NH_2	3	188-189	Isopropanolo(1)
2631	4	nC_8H_{17}-	H	NH_2	3	195-196	Isopropanolo(1)
2632	5	nC_5H_{11}-	H	NH_2	4	216-217	Isopropanolo(1)
2633	6	nC_6H_{13}-	H	NH_2	3	193-194	Isopropanolo(1)
2657	7		H	NH_2	4	214-215	EtOH (1)
2659	8	nC_5H_{11}-	H	NH_2	5	190-191	MeOH-Etere

TABELLA I



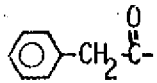
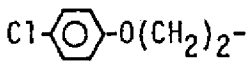
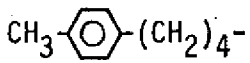
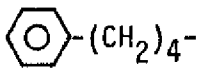
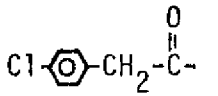
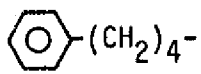
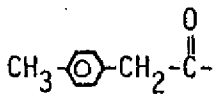
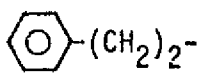
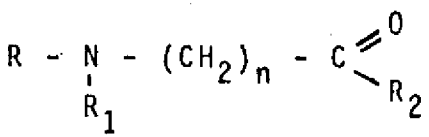
Codice CP	N°	R	R_1	R_2	n	PF(°C) PEb(°C)/mb	Solvente di ricristallizzazione
2678	9	nC_6H_{13}-		NH_2	3	76-78	Benzene-Pentano
2679	10		H	NH_2	5	193	Isopropanob (1)
2681	11		H	NH_2	5	196	Isopropanolo(1)
2685	12		H	NH_2	3	179-180	Isopropanolo(1)
2711	13	nC_6H_{13}-		NH_2	3	105-106	AcOEt
2684	14			NH_2	3	88-89	AcOEt
2728	15		H	NH_2	5	195	EtOH (1)
2818	16	nC_5H_{11}-	H	OH	3	161-162	EtOH-Etere

TABELLA I



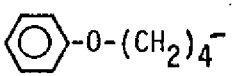
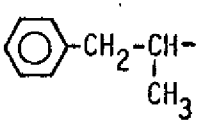
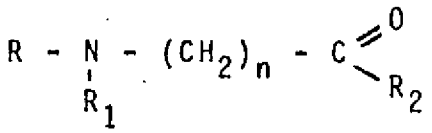
Codice CP	N°	R	R_1	R_2	n	P F(°C) PEb(°C)/mb	Solvente di ricristallizzazione
2982	17	$n.C_4H_9-$	H	NH_2	5	184	EtOH (1)
2983	18	$n.C_9H_{19}-$	H	NH_2	5	205	MeOH-Etere (1)
2984	19		H	NH_2	5	169	EtOH (1)
3002	20	$n.C_{10}H_{21}-$	H	NH_2	5	206	EtOH (1)
3003	21	$n.C_7H_{15}-$	H	NH_2	5	201	Isopropanolo (1)
3027	22		H	NH_2	5	$170°/2.10^{-3}$	-
3028	23	$n.C_4H_9-CH(C_2H_5)-$	H	NH_2	5	$180°/8.10^{-4}$	-
3045	24	$n.C_{11}H_{23}-$	H	NH_2	4	212	AcOH (1)

TABELLA I



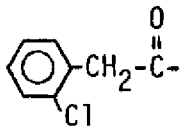
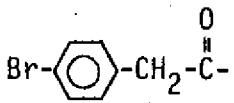
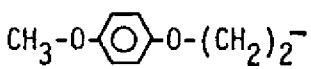
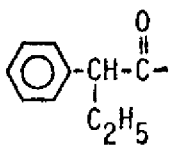
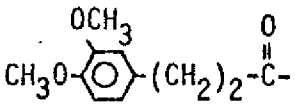
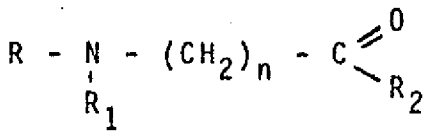
Codice CP	N°	R	R_1	R_2	n	P F(°C) PEb(°C)/mb	Solvente di ricristallizzazione
3063	25		H	NH_2	5	142	Isopropanolo
3064	26		H	NH_2	5	149	Isopropanolo
3065	27		H	NH_2	4	204	MeOH (1)
3073	28		H	NH_2	5	109.6	Isopropanolo
3074	29		H	NH_2	5	137	Isopropanolo
3075	30	$n.C_{12}H_{25}$-	H	NH_2	4	212	Isopropanolo(1)

TABELLA I



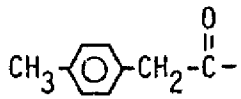
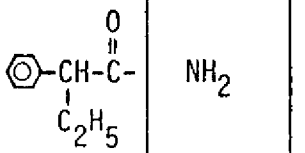
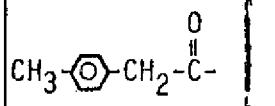
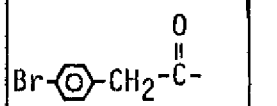
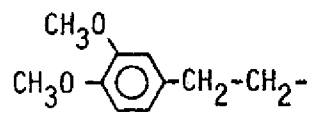
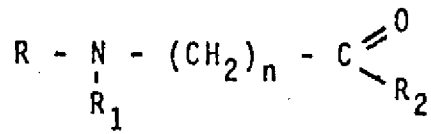
Codice CP	N°	R	R_1	R_2	n	PF(°C) PEb(°C)/mb	Solvente di ricristallizzazione
3076	31		H	NH_2	4	206	Isopropanolo
3077	32	$n.C_5H_{11}$-		NH_2	4	$250/3.10^{-3}$	-
3078	33	CH_3-CH_2-	H	NH_2	4	166	Isopropanolo
3087	34	$n.C_5H_{11}$-		NH_2	4	$270/3.10^{-3}$	-
3088	35	$n.C_5H_{11}$-		NH_2	4	75	AcOEt
3089	36		H	NH_2	4	192	EtOH-Etere (1)
3112	37	$n.C_5H_{11}$-	$n.C_9H_{19}$-C(=O)-	NH_2	4	$240/10^{-3}$	-

TABELLA I



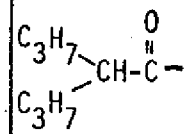
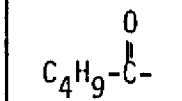
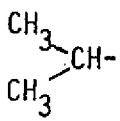
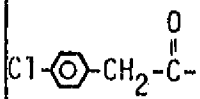
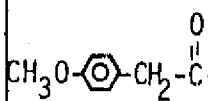
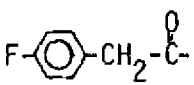
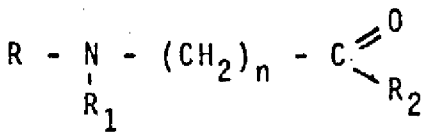
Codice CP	N°	R	R_1	R_2	n	PF(°C) PEb(°C)/mb	Solvente di ricristallizzazione
3113	38	$n.C_5H_{11}$-		NH_2	4	$190/10^{-3}$	-
3114	39	$n.C_5H_{11}$-		NH_2	4	$240/10^{-3}$	-
3115	40		H	NH_2	4	151	MeOH-Etere(1)
3116	41	$n.C_5H_{11}$-		NH_2	4	90	AcOEt-Pentano
3117	42	$n.C_5H_{11}$-		NH_2	4	77	AcOEt
3124	43		H	NH_2	4	182	Isopropanolo
3125	44	$n.C_5H_{11}$-	H	OH	4	130	Metiletilchetone(1)

TABELLA I



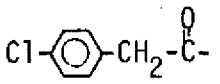
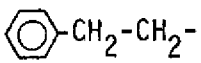
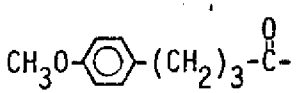
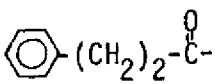
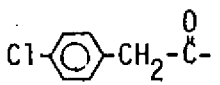
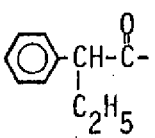
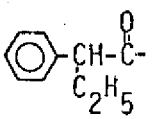
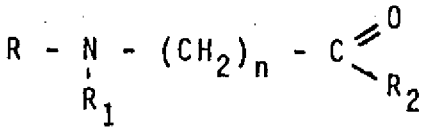
Codice CP	N°	R	R_1	R_2	n	P F(°C) PEb(°C)/mb	Solvente di ricristallizzazione
3128	45		H	OH	4	118	AcOEt
3147	46		H	OH	3	149	Metiletilchetone(1)
3148	47		H	NH_2	3	151,5	AcOEt-Isopropanolo
3149	48		H	NH_2	3	140.9	AcOEt
3150	49		H	NH_2	4	197	Isopropanolo
3151	50		H	OC_2H_5	3	$160/2.10^{-3}$	
3152	51		H	OCH_3	3	$160/3.10^{-3}$	

TABELLA I



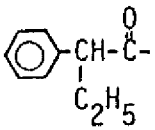
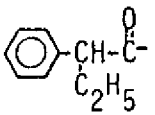
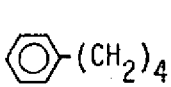
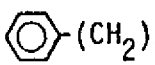
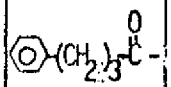
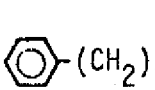
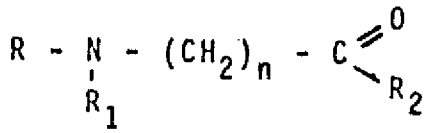
Codice CP	N°	R	R_1	R_2	n	P F(°C) PEb(°C)/mb	Solvente di ricristallizzazione
3153	52		H	NH_2	3	109.6	AcOEt
3154	53		H	OH	3	85	AcOEt
3155	54		H	NH_2	5	122	Isopropanolo
3156	55	$n.C_5H_{11}$-	CH_3-C(=O)-	NH_2	4	$200/2.10^{-3}$	
3157	56			OH	3	$150/10^{-3}$	
3158	57	$n.C_5H_{11}$-	H	OH	5	94-95	Metiletilchetone(1)
3159	58		H	OH	3	63	MeOH-H_2O

TABELLA I



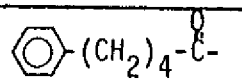
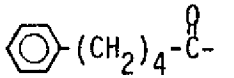
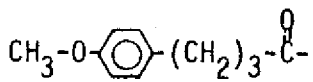
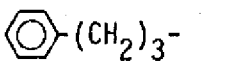
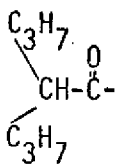
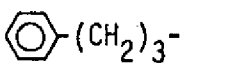
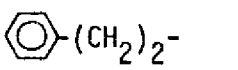
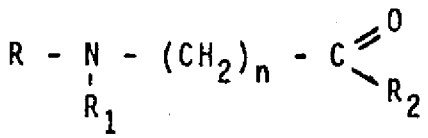
Codice CP	N°	R	R_1	R_2	n	PF(°C) PEb(°C)/mb	Solvente di ricristallizzazione
3160	59		H	OCH_3	3	$180/2.10^{-3}$	
3161	60		H	NH_2	3	128	AcOEt
3162	61		H	OH	3	81	AcOEt
3163	62			OH	5	$250/3.10^{-3}$	
3164	63		H	OC_2H_5	5	156-158	Acetone-Etere (1)
3165	64		H	OCH_3	3	217-218	MeOH

TABELLA I



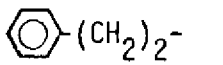
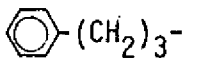
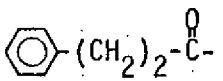
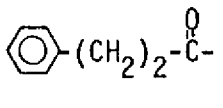
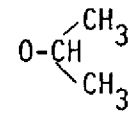
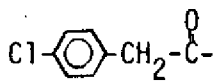
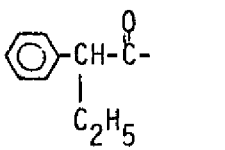
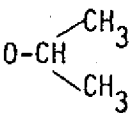
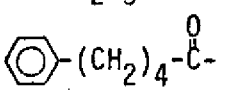
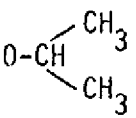
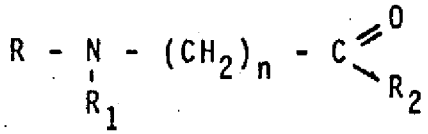
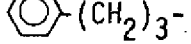
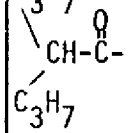
Codice CP	N°	R	R_1	R_2	n	PF(°C) PEb(°C)/mb	Solvente di ricristallizzazione
3166	65		H	OC_2H_5	3	206-207	Metiletilchetone(1)
3167	66		H	OH	5	119-120	Acetonitrile (1)
3168	67		H	OC_2H_5	3	$170/10^{-1}$	
3169	68		H		3	$175/10^{-1}$	
3170	69		H	$O-C_2H_5$	4	108	Toluene-eptano
3171	70		H		3	$168/10^{-1}$	
3173	71		H		3	$200/10^{-1}$	

TABELLA I



Codice CP	N°	R	R_1	R_2	n	PF(°C). PEb(°C)/mb	Solvente di ricristallizzazione
3174	72		H	OCH_3	5	169-170	Acetone-Etere (1)
3175	73			OC_2H_5	5	$200/2.10^{-3}$	

(1) cloridrato

I prodotti della presente invenzione sono stati sottoposti ad una serie di prove farmacologiche la cui metodologia viene descritta qui di seguito.

I valori di DL_{50} sono calcolati secondo il metodo di Lichtfield e Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99, 1949) e sono espressi in mg/kg. I prodotti vengono somministrati per via orale a topi. In generale, i prodotti della presente invenzione si sono rivelati poco tossici. L'effetto sul comportamento viene studiato adottando un metodo derivato da quello di S. Irwin (Gordon Res. Conf. on Medicinal Chem., 133, 1959). Le sostanze, poste in sospensione in una mucilagine all'1% di gomma adragante, vengono somministrate per via orale impiegando una sonda intragastrica a gruppi di 5 topi maschi a digiuno da 18 ore.

Le dosi esaminate in funzione dell'attività osservata vanno da 3000 mg/kg a 3 mg/kg.

Il comportamento viene studiato 2, 4, 6 e 24 ore dopo il trattamento. L'osservazione viene prolungata se i sintomi persistono in corrispondenza di questo momento. I gradi di mortalità vengono registrati nel corso di 14 giorni dopo il trattamento.

Nessuno dei prodotti esaminati ha provocato un comportamento anormale nel topo.

I numeri si riferiscono a numeri riferiti ai prodotti nella colonna 2 della tabella I.

In modo generale, alcuni prodotti della presente invenzione sono dotati di una attività anticolvulsivante.

L'effetto anticonvulsivante viene esaminato riferendosi a convulsioni toniche provocate dalla bicucullina. I composti della presente invenzione vengono somministrati per via orale al dosaggio di 10 mg/kg a venti topi, tre ore prima dell'iniezione endovenosa di bicucullina , in corrispondenza di un dosaggio di 0,7 mg/kg. Si registra il numero di topi protetti nei confronti di convulsioni toniche e nei confronti della morte.

In questa prova, i prodotti N° 1, 5, 8, 10 e 13 si sono rivelati particolarmente attivi e danno una percentuale di protezione uguale o superiore al 55%.

Il CP 2081 (composto N° 1 della tabella I) è stato oggetto di una valutazione più approfondita. Nella prova di inibizione delle con-vulsioni provocate dalla bicucullina, il valore ED_{50} è 3 mg/kg. In corrispondenza della dose di 300 mg/kg, la percentuale di protezione riferita alle convulsioni provocate dalla bicucullina è 75%.

Il CP 2081 presenta anche un effetto antagonista delle convulsioni provocate dal leptazolo e dagli"electrochoc".

Prove biochimiche hanno dimostrato che certi prodotti della presente invenzione presentano un effetto GABA-mimetico.

Questo effetto è stato esaminato in vitro adottando un metodo derivato da quello di C. Braestrup e M. Nielsen (Brain Research Bulletin, Vol. 5, Suppl. 2, pag. 681-684 (1980)).

Un omogeneizzato di cervello di ratto (senza cervelletto), lavato allo scopo di eliminare il GABA (acido γ-amminobutanoico) presente, viene impiegato per misurare il legame verso il ricettore (il "binding") per mezzo del ^{3}H-flunitrazepam in presenza e in assenza di concentrazioni crescenti dei prodotti da esaminare oppure di un prodotto di riferimento (se necessario il GABA).

Il "binding" non specifico viene determinato in presenza di Diazepam.

L'incubazione avviene nel corso di 60 minuti a 0°C, su un omogeneizzato diluito 200 volte.

Dopo incubazione, i campioni vengono filtrati e vengono lavati su filtri Whatman GFB. Dopo essiccamento del filtro a 60° per 20 minuti, la radioat-

tività residua viene misurata usando uno scintillatore liquido in un mezzo opportuno.

In queste condizioni, il prodotto CP 2818 (composto N° 16 della Tabella I) si comporta come un GABA-mimetico, caratterizzato da un valore EC_{50} ("Enhancement concentration 50%") di $4,7.10^{-5}$M rispetto a EC_{50} di $8,2.10^{-7}$M del GABA e con una efficacia identica a quella del GABA.

Il CP 2818 è stato anche provato in vitro nella prova di legame del ^{3}H-muscimol con membrane sinattiche di cervello di ratti. Questa prova è specifica dei ricettori GABA-ergici e consente di mettere in evidenza un effetto agonista oppure antagonistra nei confronti dei ricettori GABA. Questi sono legati direttamente ai ricettori benzodiazepine. La preparazione delle membrane sinattiche e anche la prova del legame del ^{3}H-muscimol alle membrane sinattiche sono identiche a quelle pubblicate da Enna S.J. e Snyder S.H. in Brain Research 100, 81-97 (1978).

Il valore del legame specifico del ^{3}H-muscimol alle membrane viene ottenuto facendo la differenza tra il legame del ^{3}H-muscimol da solo e questo legame in presenza di 10 µM di GABA.

Si sono adottate differenti concentrazioni di CP 2818 per determinare la concentrazione del prodotto

necessaria per inibire del 50% il legame del ^{3}H-muscimol alle membrane (IC_{50}). Per il CP 2818 si è ottenuto un valore IC_{50} di 2,5 x 10^{-5} M. Il valore IC_{50} del GABA in questo sistema è di 2,10^{-7} M.

L'effetto antagonista nei confronti delle convulsioni provocate dalla bicucullina, dal leptazolo e dall'electroshock e anche l'effetto GABA-mimetico indicano che i composti della presente invenzione hanno proprietà farmaceutiche che li rendono particolarmente adatti per il trattamento delle diverse forme di epilessia e delle discinesie come per esempio il morbo di Parkinson. Inoltre, l'attività dei prodotti al livello del sistema nervoso centrale rende questi composti potenzialmente interessanti per il trattamento di certi disturbi cardiovascolari come ipertensione e ipotensione, per il trattamento di disturbi psichici come depressione, di disturbi della memoria e di disturbi del sonno e anche come prodotti analgesici.

Alcuni prodotti della presente invenzione presentano anche una attività antielmintica.

Questa attività viene misurata nel ratto, infestato da Nippostrongylus Brasiliensis (stadio L3).

Il prodotto da esaminare viene somministrato mediante sonda esofagea, sotto forma di mucillagine,

8 giorni dopo l'infestazione. I ratti vengono sacrificati il 12esimo giorno e si procede alla conta dei parassiti nell'intestino. I risultati ottenuti vengono espressi in percentuale di efficacia rispetto a un gruppo di animali di confronto.

In questa prova, il prodotto CP 2081 (composto N° 1 della tabella I) ha una percentuale di efficacia di 91 in corrispondenza di una dose di 50 mg/kg.

Nell'uomo, i composti della presente invenzione verranno somministrati per via orale in corrispondenza di dosaggi che possono andare da 50 mg a 4000 mg; per via endovenosa, i dosaggi saranno di 5 mg fino a 1000 mg.

I prodotti della presente invenzione possono venire impiegati sotto diverse forme galeniche. Gli esempi che seguono non sono limitativi e riguardano formulazioni galeniche che contengono un prodotto attivo indicato dalla lettera A. Questo prodotto attivo può essere formato da uno dei composti che seguono:

4-n.pentilamminobutanammide

5-n.pentilamminopentanammide

6-n.pentilamminoesanammide

acido 4-n.pentilamminobutanoico

5-(p.tolilacetilammino)pentanammide

6-n.decilamminoesanammide

6-[(2-p.clorofenossietil)ammino]esanammide

4-[(N-n.esil-N-4-clorofenilacetil)ammino]butanammide.

Compresse

A	600 mg
amido Sta-Rx 1500	80 mg
idrossipropilmetilcellulosa	20 mg
aerosil	5 mg
stearato di magnesio	15 mg

A	100 mg
amido di mais	100 mg
lattosio	80 mg
aerosil	5 mg
talco	5 mg
stearato di magnesio	10 mg

Perle

A	50 mg
lattosio	110 mg
amido di mais	20 mg
gelatina	8 mg
stearato di calcio	12 mg

A	200 mg
polivinilpirrolidone	10 mg
amido di mais	100 mg
Cutina HR	10 mg

Iniettabile I.M. oppure I.V.

A	20 mg
cloruro di sodio	40 mg
acetato di sodio a pH 7	
acqua distillata per iniettabili quanto basta a	5 ml

Iniettabile I.M.

A	200 mg
benzoato di benzile	1 g
olio per uso iniettabile quanto basta a	5 ml

Sciroppo

A	5 g
acido tartarico	0,5 g
nipasept	0,1 g
saccarosio	70 g
aroma	0,1 g
acqua quanto basta a	100 ml

Soluzione

A	2 g
sorbitolo	50 g
glicerina	10 g
essenza di menta	0,1 g
glicol propilenico	10 g
acqua demineralizzata quanto basta a	100 ml

Supposta

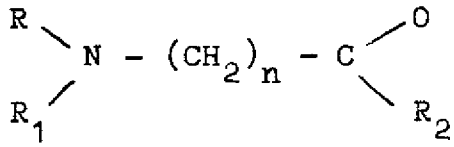
A	500 mg
butilidrossianisolo	10 mg
gliceridi semi-sintetici quanto basta a	3 g

Gel rettale

A	100 mg
carbomer	15 mg
trietanolammina a pH 5,4	
acqua purificata	5 g

RIVENDICAZIONI

1. Derivato di acidi ω-amminati di formula generale I



I

e anche loro miscele racemiche oppure no, loro isomeri otticamente puri e i sali di questi composti formati con acidi, basi e metalli farmaceuticamente utilizzabili, in cui:

R rappresenta

- un radicale alchile lineare oppure ramificato C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} oppure C_{12} ,

- un radicale alchile lineare oppure ramificato C_2 , C_3 , C_4 sostituito con un nucleo fenile oppure fenossile eventualmente sostituiti con uno oppure due radicali alchili lineari oppure ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , con uno oppure con due radicali alcossili lineari oppure ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 oppure con uno oppure due atomi di alogeno come fluoro, cloro oppure bromo;

- un radicale acile lineare oppure ramificato C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 sostituito con un nucleo fenile eventualmente sostituito con uno oppure due radicali alchili lineari o ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , con uno oppure due radicali alcossili lineari oppure ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , oppure con uno oppure due atomi di alogeno come fluoro, cloro oppure bromo;

R_1 rappresenta:

- idrogeno;

- un radicale acile lineare oppure ramificato C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} ;

- un radicale acile lineare oppure ramificato C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 sostituito con un nucleo fenile eventualmente sostituito con uno oppure due radicali alchili lineari oppure ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , con uno oppure con due radicali alcossili

lineari oppure ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 oppure con uno oppure due atomi di alogeno come fluro, cloro oppure bromo;

R_2 rappresenta:

- un gruppo ossidrile;

- un gruppo alcossile R_3O- , in cui R_3 è un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1 , C_2 oppure C_3 ;

- un gruppo amminico

n possiede i valori 3, 4 oppure 5.

2. Derivato secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che nella formula I:

R rappresenta:

- un radicale alchile lineare oppure ramificato C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} o C_{12} ;

- un radicale alchile lineare oppure ramificato C_2 , C_3 , C_4 sostituito con un nucleo fenile oppure fenossile eventualmente sostituiti con uno oppure due radicali alchili lineari oppure ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , con uno oppure due radicali alcossili lineari oppure ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , oppure con uno oppure due atomi di alogeno come fluoro, cloro oppure bromo;

- un radicale acile lineare oppure ramificato

C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 sostituito con un nucleo fenile eventualmente sostituito con uno oppure due radicali alchili lineari oppure ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , con uno oppure due radicali alcossili lineari oppure ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , oppure con uno oppure due atomi di alogeno come fluoro, cloro oppure bromo;

R_1 rappresenta:

- idrogeno;
- un radicale acile lineare oppure ramificato C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} ;
- un radicale acile lineare oppure ramificato C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 sostituito con un nucleo fenile eventualmente sostituito con uno oppure due radicali alchili lineari oppure ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , con uno oppure due radicali alcossili lineari oppure ramificati C_1 , C_2 , C_3 , C_4 oppure con uno oppure due atomi di alogeno come fluoro, cloro oppure bromo;

R_2 rappresenta:

- un gruppo ossidrile;
- un gruppo alcossile R_3O-, in cui R_3 è un radicale alchile lineare oppure ramificato C_1 , C_2 oppure C_3 ;
- un gruppo amminico

n ha i valori 3, 4 oppure 5;

- quando R rappresenta un radicale dodecile e R_1 rappresenta idrogeno, R_2 non rappresenta un radicale ossidrile,

- quando n ha il valore 4 e quando R_2 rappresenta un gruppo ossidrile e R_1 rappresenta idrogeno, R non rappresenta un radicale n.butile oppure n.ottile,

- quando n ha il valore 4 e quando R_2 rappresenta un gruppo etossile e R_1 rappresenta idrogeno, R non rappresenta un radicale etile oppure n.butile,

- quando R rappresenta un radicale n.butile, R_1 rappresenta idrogeno e R_2 rappresenta un radicale metossile oppure ossidrile, n non ha il valore 3,

- quando R rappresenta un radicale i.propile, R_1 rappresenta idrogeno e R_2 rappresenta un radicale ossidrile, n non possiede il valore 5.

3. Derivato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 e 2, caratterizzato dal fatto che nella formula I, R rappresenta un radicale alchile C_2-C_{10}.

4. Derivato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 e 2, caratterizzato dal fatto che, nella formula I, R rappresenta un radicale alchile C_2-C_5.

5. Derivato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 e 2, caratterizzato dal fatto che, nella

formula I, R rappresenta un radicale alchile C_6-C_{12} .

6. Derivato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 e 2, caratterizzato dal fatto che, nella formula I, R è un radicale C_6-C_7 .

7. Derivato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 e 2, caratterizzato dal fatto che, nella formula I, R rappresenta un radicale alchile C_2-C_4 sostituito con un nucleo fenile oppure fenossile che,a loro volta, possono essere sostituiti con un radicale metile oppure metossile oppure con un atomo di cloro.

8. Derivato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 e 2, caratterizzato dal fatto che, nella formula I, R rappresenta un radicale acile C_2-C_4 sostituito con un radicale fenile a sua volta sostituito con uno oppure due radicali metile oppure metossile oppure con uno oppure due atomi di cloro oppure di bromo.

9. Derivato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, caratterizzato dal fatto che, nella formula I, R_1 rappresenta un radicale acile C_2-C_5 .

10. Derivato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, caratterizzato dal fatto che, nella formula I, R_1 rappresenta un radicale acile

C_6-C_{11} .

11. Derivato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, caratterizzato dal fatto che, nella formula I, R_1 rappresenta un radicale acile C_2-C_4 sostituito con un radicale fenile a sua volta sostituito con uno oppure due radicali metile oppure metossile oppure con uno oppure due atomi di cloro oppure di bromo.

12. Derivato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, caratterizzato dal fatto che, nella formula I, R_1 rappresenta idrogeno e R_2 rappresenta un radicale amminico.

13. Derivato secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che viene scelto del gruppo formato dai composti:

4-n.pentilamminobutanammide

5-n.pentilamminopentanammide

6-n.pentilamminoesanammide

acido 4-n.pentilamminobutanoico

5-(p.tolilacetilammino)pentanammide

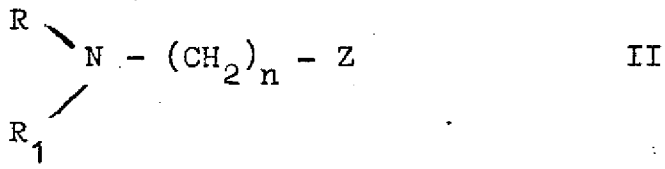
6-n.decilamminoesanammide

6-[(2-p.clorofenossietil)ammino]esanammide

4-[(N-n.esil-N-4-clorofenilacetil)ammino]butanammide.

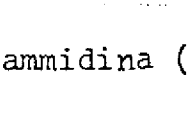
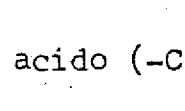
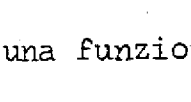
14. Derivato di una ammina, in particolare per la preparazione dei derivati secondo una qualsiasi

delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto di corrispondere alla formula II:



II

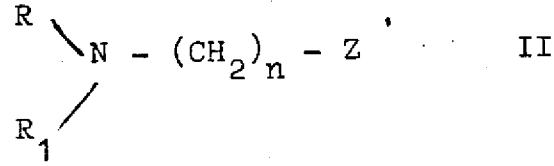
nella quale R, R_1 e n hanno i significati indicati sopra e Z è una funzione ammide, una funzione acido carbossilico, una funzione nitrile, una funzione estere (COOR' , nella quale R' rappresenta sia R_3 , precedentemente specificato, sia un radicale alchile oppure fenile sostituito in modo che esso attivi l'estere nei confronti dell'attacco di un nucleofilo),

una funzione ammidina (), una funzione alogenuro di un acido ( , in cui X rappresenta un alogeno come cloro, bromo oppure iodio), una funzione anidride, una funzione immidato () oppure il gruppo N-carbonilimmidazolile,

Z può anche rappresentare un gruppo precursore di un acido carbossilico per esempio il gruppo trialogenometile ($-CX_3$, in cui X rappresenta un atomo di cloro, di bromo oppure di iodio), un gruppo ossazolinico, un gruppo di idrossimetilene ($-CH_2OH$),

un gruppo formile (-CHO) che può essere presente oppure no sotto una forma protetta come per esempio un ditioacetale, ciclico oppure non ciclico, un gruppo α,β-diidrossialchile oppure alchenile ($-CHOH-CHOH-R_4$ oppure $-CH=CH-R_4$ nelle quali R_4 rappresenta un radicale alchile lineare C_1-C_{20}), un gruppo acetile ($-CO-CH_3$), un gruppo 1-idrossietile ($-CHOH-CH_3$), un gruppo acetonile ($-CH_2-CO-CH_3$), un gruppo 2-idrossipropile-1 ($-CH_2-CHOH-CH_3$) oppure un atomo di alogeno, come cloro, bromo oppure iodio, oppure il gruppo $-CH_2-Z$ può anche rappresentare il gruppo $-CH<^{B_1}_{B_2}$ nella quale B_1 e B_2 possono essere uguali oppure diversi tra di loro e rappresentano una funzione scelta tra la serie seguente: nitrile, gruppo carbossilico, carbammoile oppure alcossicarbonile ($-COOR_3$, R_3 avendo i valori precedentemente indicati).

15. Procedimento di sintesi di derivati secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 13, caratterizzato dal fatto di consistere nel trasformare un derivato di formula II

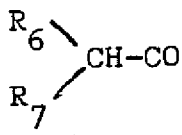
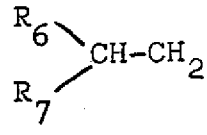
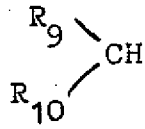
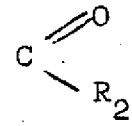


II

in un composto corrispondente di formula I, R, R_1 e n avendo i significati indicati sopra, Z rappresentando un gruppo che, per effetto dell'azione di un opportuno reattivo, può venire trasformato in una funzione ammide, in un gruppo carbossilico oppure in alcossicarbonile ($-COOR_3$), come la funzione ammide, la funzione acido carbossilico, la funzione nitrile, la funzione estere ($-COOR'$, in cui R' rappresenta sia R_3, specificato precedentemente, sia un radicale alchile oppure fenile sostituito in modo che esso attivi l'estere nei confronti dell'attacco di un nucleofilo), la funzione ammidina $\left(-C\begin{matrix}=NH\\ \diagdown NH_2\end{matrix}\right)$, la funzione alogenuro di un acido ($C\begin{matrix}=O\\ \diagdown X\end{matrix}$, in cui X rappresenta un alogeno come cloro, bromo oppure iodio), la funzione anidride, la funzione immidato ($-C\begin{matrix}\diagup OR_3\\ =NH\end{matrix}$) oppure il gruppo N-carbonilimmidazolo, Z potendo anche rappresentare un gruppo precursore di un acido carbossilico come il gruppo trialogenometile ($-CX_3$, in cui X rappresenta un atomo di cloro, di bromo oppure di iodio), un gruppo ossazolinico, un gruppo idrossimetilene ($-CH_2OH$), un gruppo formile ($-CHO$) che può essere presente oppure no sotto una forma protetta per esempio un ditioacetale ciclico oppure non ciclico, un gruppo α,β-diidrossialchile

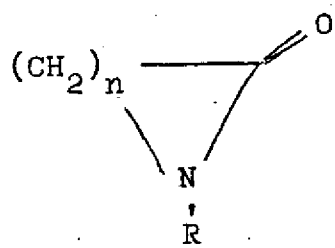
oppure alchenile ($-CHOH-CHOH-R_4$ oppure $-CH=CH-R_4$, nelle quali R_4 rappresenta un radicale alchile lineare C_1-C_{20}), un gruppo acetile ($-CO-CH_3$), un gruppo 1-idrossietile ($-CHOH-CH_3$), un gruppo acetonile ($-CH_2-CO-CH_3$), un gruppo 2-idrossipropile-1 ($-CH_2-CHOH-CH_3$) oppure un atomo di alogeno come cloro, bromo oppure iodio, oppure il gruppo $-CH_2-Z$ che rappresenta il gruppo $CH\begin{smallmatrix}B_1\\B_2\end{smallmatrix}$ nella quale B_1 e B_2 possono essere uguali oppure diversi tra di loro e rappresentano una funzione scelta tra la serie seguente: nitrile, gruppo carbossilico, carbammoile oppure alcossicarbonile ($-COOR_3$, R_3 avendo i valori precedentemente indicati).

16. Procedimento di sintesi di derivati secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 13, caratterizzato dal fatto di consistere nel sottoporre ad una reazione di condensazione una ammina di formula $RNH-(CH_2)_nZ$ oppure $R_1NH-(CH_2)_n-Z$ con un reattivo di alchilazione oppure di acilazione come RW, R_1W, $\begin{smallmatrix}R_6\\R_7\end{smallmatrix}C=C=O$, R_8COOH, $\begin{smallmatrix}R_9\\R_{10}\end{smallmatrix}C=O$, oppure una ammina di formula $\begin{smallmatrix}R\\R_1\end{smallmatrix}NH$ con un composto $W-(CH_2)_n-Z$ oppure $OHC-(CH_2)_{n-1}-Z$, se necessario seguita da una riduzione della funzione ammide,

immina oppure imminio intermedia ottenuta; in queste formule R, R_1 e n avendo i significati indicati sopra, i gruppi , , R_8-CO, R_8-CH_2 oppure  ottenuti dopo la condensazione, seguita, se necessario, da una riduzione, rappresentando il gruppo R oppure R_1, W possedendo il valore di un atomo di cloro, di bromo oppure di iodio, di un gruppo come O-tosile, O-mesile, solfato, acilossile oppure ossidrile e Z avendo il significato del gruppo , in cui R_2 ha i valori precedentemente specificati.

17. Procedimento di sintesi di derivati secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 13, caratterizzato dal fatto che un lattame di formula

XVIII



XVIII

nella quale R e n hanno i significati precedentemente indicati, viene trasformato in un derivato di formula I, sotto l'azione di un acido minerale oppure sotto l'azione dell'ammoniaca, di un ammiduro,

di un alcoolato oppure di un idrossido di un metallo alcalino.

18. Composizione farmaceutica, caratterizzata dal fatto di comprendere almeno uno dei derivati di formula I oppure uno dei suoi sali, associato a uno degli eccipienti farmaceuticamente adatti oppure eventualmente ad altre sostanze terapeutiche.

19. Composizione secondo la rivendicazione 18, caratterizzata dal fatto di presentarsi sotto forma di confetti, compresse, perle, tavolette, granuli, capsule, soluzioni, sciroppi, emulsioni, sospensioni oppure gel contenenti additivi oppure eccipienti classici in farmacia galenica.

20. Composizione secondo la rivendicazione 18, caratterizzata dal fatto di comprendere almeno uno dei derivati di formula I in soluzione principalmente in acqua sterile oppure in un olio come olio di arachidi oppure oleato di etile.

21. Procedimento di impiego di derivati di formula I, caratterizzato dal fatto che detti derivati vengono somministrati in corrispondenza di dosaggi compresi tra 50 mg e 4000 mg per via orale e compresi tra 5 mg e 400 mg per via parenterale.

22. Procedimento di impiego dei derivati secondo la formula I nel trattamento delle diverse forme

di epilessia, nel trattamento dei fenomeni spastici muscolari di origine nervosa, nel trattamento delle discinesie come per esempio il morbo di Parkinson, nel trattamento dei disturbi psichici come la depressione, dei disturbi del sonno e dei disturbi della memoria, nel trattamento di certi disturbi cardiovascolari come ipertensione e ipotensione e anche come sostanze analgesiche e come prodotti antielmintici.

I MANDATARI:
(firma) (per sè e per gli altri)

7619/COR/vr/