



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	102006901388473
Data Deposito	22/02/2006
Data Pubblicazione	22/08/2007

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSTI INIBITORI CPT A LIVELLO DEL SNC COME FARMACI ANTIDIABETICI E/O ANTIOBESITA'.

La presente invenzione descrive una nuova classe di composti ad azione inibitrice della carnitina palmitoil trasferasi (CPT) a livello del sistema nervoso centrale (SNC).

La domanda di brevetto internazionale pubblicata WO99/59957 descrive e 5 rivendica una classe di derivati dell'acido butirrico con attività di inibizione della CPT1. Un esempio di tali composti è il R-4-trimetilammonio-3-(tetradecilcarbamoil)-ammino-butirrato (ST1326).

E' stato recentemente dimostrato che l'inibizione della isoforma epatica della CPT1 (CPT1L) a livello dell'ipotalamo, effettuata sperimentalmente mediante 10 somministrazione ICV, è in grado di diminuire in maniera significativa e consistente, per entità e durata dell'effetto, il consumo di cibo e la gluconeogenesi (Nature Medicine, 2003, 9(6), 756-761). A conferma di questi dati è stato recentemente dimostrato un circuito cervello-fegato implicato nell'omeostasi del glucosio (Cell Metabolism 2005, vol 1, 53-61). Tale proprietà è stata riportata 15 anche utilizzando il composto ST1326.

Nella domanda di brevetto internazionale WO2004/071458 si dimostra che l'assunzione di cibo e la produzione di glucosio possono essere regolati modulando i livelli dell'enzima LC-Co-A (long-chain fatty acyl-Co-A) nell'ipotalamo. In particolare si dimostra che l'iniezione intracerebroventricolare (ICV) di ST1326 20 inibisce significativamente l'assunzione di cibo e la produzione di glucosio negli animali trattati (ratti).

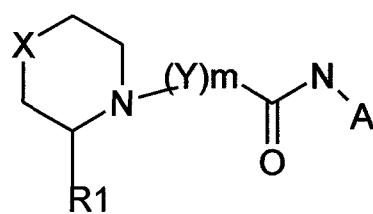
In letteratura sono riportati dati di debole attività sulla CPT1, più marcata per la forma muscolare, di molecole antiangina come la trimetazidina, perexillina e amiodarone (Pharmacol. Research vol. 44, n. 2, 2001; Biochem. Pharmacol,

vol.52, 2, 1996). L'azione di questi farmaci sembra esplicarsi, almeno in parte promuovendo nel miocardio uno shift di metabolismo cellulare che porta all'utilizzazione preferenziale del glucosio diminuendo l'ossidazione degli acidi grassi attraverso l'inibizione dell'attività della CPT1.

- 5 Oggetto del presente brevetto sono quindi nuovi inibitori della CPT1, derivati di trimetazidina e perexillina, preferenzialmente selettivi per la forma epatica di CPT1 (CPT1L) espressa abbondantemente anche a livello cerebrale, con caratteristiche strutturali diverse da quelle degli inibitori oggetto della precedente domanda WO99/59957 e della domanda di brevetto italiano co-pendente No.
- 10 RM2005A000090 più adeguate al passaggio della BBB.

Tali composti sono capaci inibire a livello ipotalamico la CPT1 e quindi apportare una riduzione del consumo di cibo e della gluconeogenesi e come farmaci sono quindi utili per il trattamento della obesità e/o del diabete.

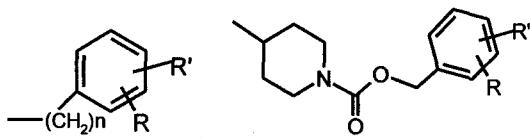
- La presente invenzione risponde a questa esigenza e riguarda nuovi inibitori  
15 aventi formula generale (I):



(I)

dove:

- 20 A è un gruppo monovalente scelto nel gruppo comprendente



alchile C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> lineare o ramificato, saturo o insaturo eventualmente sostituito con un gruppo arilossi a sua volta sostituito con alogeno o alchil o alcossi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); ;  
n è scelto fra 0, 1, 2 e 3;

R ed R', uguali o diversi fra loro, sono scelti nel gruppo comprendente H, alchile

5 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcossi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, nitro, alogeno;

R1 è scelto fra H e -CH<sub>2</sub>-CH(cicloalchileC<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>

X è scelto fra CH<sub>2</sub>, NR2;

R2 è scelto nel gruppo comprendente CH-(PhR3,R4,R5)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>PhR3,R4,R5, -

COPhR3,R4,R5, - (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-S-PhR3,R4,R5, -CH<sub>2</sub>COeterociclo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), -

10 COeterocicloC<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub> cicloalchile;

R3,R4 ed R5 uguali o diversi fra loro sono scelti nel gruppo comprendente H, OH, alogeno, alcossi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alchile lineare o ramificato C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; ovvero R3 ed R4 insieme formano un gruppo alchiliden(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-diossi;

Y è scelto fra (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O e (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH;

15 q è scelto fra 1, 2 e 3;

m è scelto fra 0 e 1;

e suoi sali farmaceuticamente accettabili.

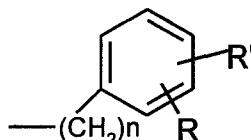
A seconda del significato dei radicali A, R, R', R1, R2, R3, R4, R5, e Y i composti di formula (I) possono presentare uno o più centri chirali. In questi casi per gli

20 scopi della presente invenzione si specifica che ciascuno dei prodotti di formula (I) può esistere sia come miscela ramica R/S che come forme isomeriche separate R ed S.

I composti di formula (I) inoltre possono esistere salificati con acidi farmaceuticamente accettabili.

Salì farmaceuticamente accettabili dei composti di formula (I) preferiti secondo la  
presente invenzione sono ad esempio i sali ottenuti da aggiunta di acidi  
farmaceuticamente accettabili, come idrocloruro, idrobromuro, solfato o bisolfato,  
fosfato o fosfato acido, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lattato,  
5 citrato, tartrato, gluconato, metansolfonato, benzensolfonato e para-  
toluensolfonato.

Ci si aspetta che i composti di formula (I), che non contengono una carica netta  
positiva o negativa, siano più efficienti nel passare la barriera ematoencefalica.



10

A è preferibilmente uguale a e R ed R' sono preferibilmente diversi con R = H e  
R' = gruppo alchilossi; n è preferibilmente = 0

Quando X è NR2, R1 è preferibilmente = H e R2 preferibilmente =

15 CH2PhR3,R4,R5 con R3 R4 e R5 preferibilmente metossi.

Quando X = CH2, R1 è preferibilmente = -CH2-CH(cicloalchileC5-C6)2

m è preferibilmente uguale a 0. Quando m è diverso da 0, Y è preferibilmente =

(CH2)q-O e q è = 2.

Particolarmente preferiti sono i seguenti composti:

- 20 2-[4-(2,3,4 trimetossibenzil )piperazin-1-il]etil-(2-feniletil)carbammato (ST3473);  
2-[2-(2,2dicicloesiletilpiperidin-1-il]etil(4-butilfenil)carbammato (ST3348);  
4-benzil-N-(2-feniletil)-1-carbossammide-piperazina (ST3340);  
4-benzil-N-(4-fluorobenzil)-1-carbossammide-piperazina (ST3344);

- 4-benzoil-N-(2,4-diclorofenil)-1-carbossammide-piperazina (ST3342);
- 4-benzoil-N-(4-etilfenil)-1-carbossammide-piperazina (ST3343);
- 4-benzoil-N-(2-feniletil)-1-carbossammide-piperazina (ST3341);
- 4-benzoil-N-(4-fluorobenzil)-1-carbossammide-piperazina (ST3345);
- 5 2-(2,2-dicicloesiletil)- N-(4-clorofenil)-1-carbossammide-piperidina (ST3346);
- 2-(2,2-dicicloesiletil)- N-(4-butilfenil)-1-carbossammide-piperidina (ST3347);
- 2-(2,2-dicicloesiletil)- N-(4-fluorobenzil)-1-carbossammide-piperidina (ST3349);
- 4-benzoil-N-(4-clorofenil)-1-carbossammide-piperazina (ST3350);
- 4-benzoil-N-(2,4-diclorofenil)-1-carbossammide-piperazina (ST3351);
- 10 2-(2,2-dicicloesiletil)- N-(2-feniletil)-1-carbossammide-piperidina (ST3410);
- 2-(2,2-dicicloesiletil)- N-(4-etilfenil)-1-carbossammide-piperidina (ST3411);
- 2-(2,2-dicicloesiletil)- N-(4-epitossifenil)-1-carbossammide-piperidina (ST3412);
- 2-(2,2-dicicloesiletil)- N-(4-metossibenzil)-1-carbossammide-piperidina (ST3413);
- 2-(2,2-dicicloesiletil)- N-(4-nitrofenil)-1-carbossammide-piperidina (ST3415);
- 15 4-[bis(4-fluorofenil)metil]-N-(2-feniletil)-1-carbossiamide-piperazina (ST3416);
- 4-[bis(4-fluorofenil)metil]-N-(2-etilfenil)-1-carbossiamide-piperazina (ST3417);
- 4-[bis(4-fluorofenil)metil]-N-(4-epitossifenil)-1-carbossiamide-piperazina (ST3418);
- 4-[bis(4-fluorofenil)metil]-N-(4-clorofenil)-1-carbossiamide-piperazina (ST3419);
- 4-[bis(4-fluorofenil)metil]-N-(4-metossibenzil)-1-carbossiamide-piperazina
- 20 (ST3420);
- 4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)-N-(2-feniletil)-1-carbossiamide-piperazina (ST3421);
- 4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)-N-(4-etilfenil)-1-carbossiamide-piperazina (ST3422);
- 4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)-N-(4-epitossifenil)-1-carbossiamide-piperazina
- (ST3423);

4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)-N-(4-metossibenzil)-1-carbossiamide-piperazina  
(ST3424);

4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)-N-(4-clorofenil)-1-carbossiamide-piperazina  
(ST3425);

5 4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)-N-(4-nitrofenil)-1-carbossiamide-piperazina  
(ST3426);

4-(2,3,4-trimetossibenzil)-N-(4-eptilossifenil)-1-carbossiamide-piperazina  
(ST3428);

4-(2,3,4-trimetossibenzil)-N-(2-feniletil)-1-carbossiamide-piperazina (ST3519);

10 4-(2,3,4-trimetossibenzil)-N-(4-etilfenil)-1-carbossiamide-piperazina (ST3520);

4-(2,3,4-trimetossibenzil)-N-(4-nitrofenil)-1-carbossiamide-piperazina (ST3521);

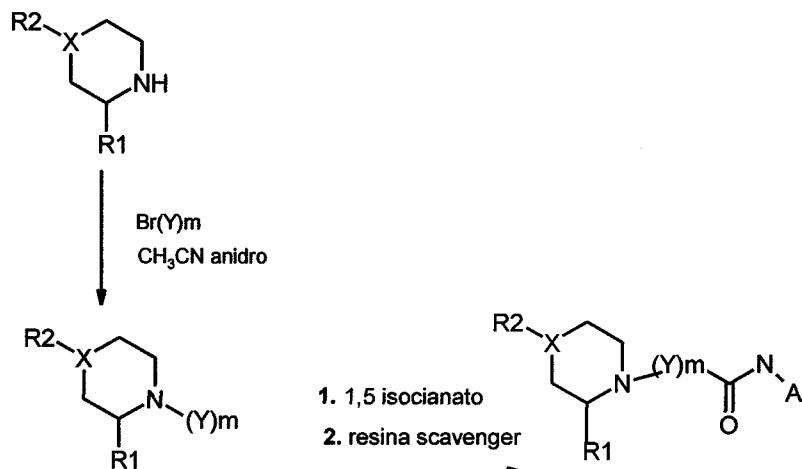
4-(2,3,4-trimetossibenzil)-N-(4-metossibenzil)-1-carbossiamide-piperazina  
(ST3522); e

4-(2,3,4-trimetossibenzil)-N-(4-clorofenil)-1-carbossiamide-piperazina (ST3414).

15 I composti di formula generale (I) possono essere preparati utilizzando reazioni note nello stato della tecnica e possono essere preparati anche con la chimica parallela utilizzando un opportuno reattore costituito da più tubi di reazione in ognuno dei quali viene impostata una reazione con reattivi diversi ma nelle stesse condizioni di temperatura e di atmosfera inerte.

20 Un esempio di sintesi è rappresentato nella Schema A seguente.

Schema A



5 Quando  $m$  è 0 si ha l'attacco dell'isocianato sull'ammina; i solventi utilizzati sono preferibilmente basso bollenti e clorurati come diclorometano. La temperatura di reazione è compresa tra 20 e 40 °C preferibilmente 25 °C. Il tempo di reazione è compreso tra 1 e 18 ore preferibilmente 2 ore.

Quando  $m$  è diverso da 0 e  $\text{Y} = (\text{CH}_2)^q-\text{O}$  si ha l'attacco dell'isocianato sul gruppo

10 ossidrilico; i solventi utilizzati sono preferibilmente alto bollenti come il toluene. La temperatura di reazione è compresa tra 50 e 140 °C preferibilmente 120 °C. Il tempo di reazione è compreso tra 5 e 30 ore preferibilmente 24 ore. Tutte le reazioni sono condotte in flusso di gas inerte preferibilmente argon. In ciascuna reazione uno dei due reagenti è presente in eccesso pari a 0.5 moli rispetto al 15 reagente in difetto, l'eliminazione dell'eccesso di reagente avviene attraverso l'uso di resine "scavenger" polistireniche. Preferibilmente si usa l'isocianato in eccesso rispetto all'ammina e/o alcool, e la resina polistirenica amminometilica permette l'eliminazione dell'eccesso.

I composti di formula (I) hanno attività inibitrice della CPT1. Questa attività rende possibile usarli nel trattamento e/o nella prevenzione dell'obesità, dell'iperglicemia, del diabete e disturbi a questi associati, quali ad esempio retinopatia diabetica, neuropatia diabetica e disturbi cardiovascolari.

- 5 I composti di formula (I) sono anche usati nella prevenzione e/o il trattamento di disturbi cardiaci quali CHF (congestive heart failure).

L'azione inibitrice dei composti di formula (I) avviene principalmente sull'isoforma epatica della CPT1 e, in particolare, anche nell'ipotalamo.

Un ulteriore oggetto della presente invenzione sono composizioni farmaceutiche

- 10 contenenti uno o più composti di formula (I) descritti prima in combinazione con eccipienti e/o diluenti farmaceuticamente accettabili.

Le composizioni in questione possono insieme ai composti di formula (I) contenere principi attivi noti.

Le composizioni farmaceutiche secondo la presente invenzione possono essere

- 15 adattati per somministrazione orale, parenterale, rettale, transdermica e intransasale.

La forma orale include capsule, pasticche, granulati, polveri, sciroppi e elisir.

Le forme parenterali includono soluzioni o emulsioni.

Il dosaggio dei composti della presente invenzione varia a seconda del tipo di

- 20 composto usato, la via di somministrazione e il grado di sviluppo della malattia da trattare. In genere un dosaggio efficace è quello compreso fra 0.1 e 100 mg/kg.

L'invenzione include anche l'uso di composti di formula (I) per la preparazione di medicamenti ad azione ipoglicemica ed anti-obesità.

Un ulteriore aspetto dell'invenzione è un procedimento per la preparazione di composizioni farmaceutiche caratterizzato dal miscelare uno o più composti di formula (I) con eccipienti adatti, stabilizzanti e/o diluenti farmaceuticamente accettabili.

- 5 Un altro oggetto della presente invenzione è il metodo per trattare un mammifero affetto da iperglicemia, diabete, obesità e disturbi associati, come sopra riportato, comprendente la somministrazione di una quantità terapeuticamente efficace del composto di formula (I).

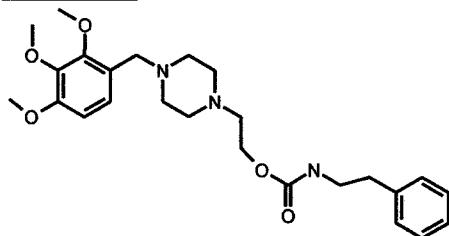
La presente invenzione viene illustrata per mezzo dei seguenti esempi non-

10 limitativi.

### ESEMPI

#### Esempio 1

##### Sintesi di 2-[4-(2,3,4 trimetossibenzil)piperazin-1-il]etil-(2-feniletil)carbammato (ST3473)



15

##### Sintesi dell'intermedio 1-(2-idrossietil)-4-(2,3,4 trimetossibenzil)piperazina

A 0,151 g (0,45 mmoli) di 1-(2,3,4 trimetossibenzil)piperazina dcloridrata in 10 ml di acetonitrile anidro e 5 ml di CHCl<sub>3</sub> anidro, venne addizionao K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,376 g; 2,72 mmoli) e la miscela di reazione venne lasciata a T = 50 °C per 24 ore. Dopo raffreddamento venne aggiunto KI in quantità catalitiche (0,022 g) e bromoetanolo (0,056 g; 0,45 mmoli). La reazione venne lasciata a 40°C per 24 ore sotto agitazione magnetica. Dopo questo tempo la miscela di reazione venne filtrata ed

evaporata a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto venne purificato mediante cromatografia su gel di silice usando come eluente cloroformio/metanolo 97/3. Si ottennero 0,087g di prodotto con una resa del 60%. TLC gel di silice con eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  8/2  $R_f = 0.38$ . ESI-MS m/z 350  $[\text{M}+\text{K}]^+$   $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 300 MHz) 5  $\delta$  7,00 (1H, d), 6,70 (1H, d), 3,85 (3H, s), 3,80 (6H, s), 3,50 (2H, t), 3,40 (2H,s), 2,65 (2H, m), 2,50 (8H, m).

Sintesi di 2-[4-(2,3,4 trimetossibenzil )piperazin-1-il]etil-(2-feniletil)carbammato ST3473

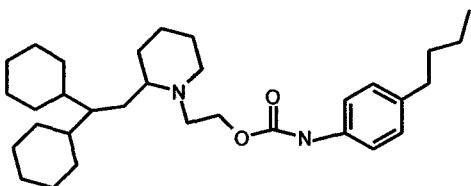
All'intermedio 1-(2-idrossi etil)-4-(2,3,4 trimetossi benzil)piperazina preparato 10 come sopra descritto (0,037 g; 0,119 mmoli) sciolto in 2,5 ml di toluene, venne addizionato il feniletilisocianato (0,026 g; 0,179 mmoli). La miscela di reazione venne lasciata a 130 °C a riflusso per 24 ore sotto continua agitazione magnetica. Il grezzo di reazione venne purificato con la resina polistirenica solforil cloruro 15 (0,032 g; capacità 1,52 mmoli/g) in presenza di trietilammina (4,9 mg, 5  $\mu\text{L}$ , 0,048 mmoli). La reazione venne lasciata per un'ora a temperatura ambiente sotto lenta agitazione magnetica. Dopo questo tempo al filtrato venne aggiunta la resina ammino metilica (0,056 g; 2,7 mmoli/g) e la miscela venne lasciata per 2 ore a temperatura ambiente sotto lenta agitazione magnetica.

Dopo questo tempo la miscela venne filtrata e il solvente evaporato a pressione 20 ridotta. Il solido trattato con acetato di etile e la soluzione separata dal precipitato. La soluzione raccolta venne evaporata a pressione ridotta e si ottennero 0,042 g del prodotto come olio, con una resa del 77,2 %.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 300 MHz)  $\delta$  7,3(5H, m), 7,0(1H, d), 6,6(1H, d), 4,1(2H, t), 3,85(3H,s), 3,84(6H,s), 3,4(4H,s+t), 2,8(2H,t), 2,5(2H,t), 2,4 (8H, brt+brs). HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5 $\mu\text{m}$ )

4,6×75mm, T = ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O in gradiente lineare di 20 min. da 10/90 a 80/20 (v/v), pH = tal quale, flusso=0.7ml /min, rivelatore U.V. 220nm, tempo di ritenzione: 5,3min, ESI-MS m/z 458 [M+H]<sup>+</sup>, 480 [M+Na]<sup>+</sup>, 496 [M+K]<sup>+</sup>

**Esempio 2**

- 5 Sintesi di 2-[2-(2,2dicicloesiletilpiperidin-1-il)etil(4-butilfenil)carbammato (ST3348)



Sintesi dell'intermedio 2-(2,2dicicloesiletil)-1-(2-idrossietil)piperidina

- 10 A 0,203 g di 2-(2,2 dicicloesiletil)piperidina (0,733 mmoli) sciolti in 8 ml di acetonitrile anidro vennero aggiunti N(Et)<sub>3</sub> (0,075 g; 0,733 mmoli, 0,103 ml), KI in quantità catalitiche (0,020g;0,120 mmoli) e bromoetanolo (0,110g;0,880 mmoli, 0,057 ml). La reazione venne lasciata a T = 50°C per 24 ore sotto agitazione magnetica. Dopo questo tempo la miscela di reazione venne filtrata ed evaporata a pressione ridotta. Osservata la presenza ancora del prodotto di partenza 2-(2,2 dicicloesiletil)piperidina venne aggiunta al grezzo di reazione la resina metil isocianato polistirene (80 mg ;1,84 mmoli/g) in 5 ml di dclorometano anidro, la sospensione venne lasciata per 2 ore a temperatura ambiente, successivamente la miscela venne filtrata ed evaporata a pressione ridotta. Si ottennero 0,100 g del
- 15 prodotto solido con una resa del 43%. P.f. 134,5°C-135,5°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 4,2(1H,t), 3,80(2H,m), 3,00(2H,m), 2,70(3H,m), 2,00-1,00 (31H, m).TLC gel di silice con eluente CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 90/10, Rf=0,24. ESI-MS m/z: 322 [M+H]<sup>+</sup>
- 20

Sintesi di 2-[2-(2,2dicicloesiletilpiperidin-1-il)etil(4-butilfenil)carbammato ST3348

A 0,161 g (0,501 mmoli) di 2 (2,2dicicloesiletil)-1-(2-idrossietil)piperidina sciolti in 5 ml di toluene venne aggiunto il 4-butilfenilisocianato (0,131 g; 0,752 mmoli). La miscela di reazione venne portata a 130°C e lasciata a riflusso per 24 ore sotto 5 agitazione magnetica. Dopo questo tempo alla miscela di reazione venne aggiunta la resina polistirene ammino metilica (0,186g, 2,7mmoli/g), la miscela venne lasciata per due ore a temperatura ambiente sotto una lenta agitazione magnetica. Al termine di questo tempo venne filtrata ed evaporata a pressione ridotta. Si ottennero 0,234g di prodotto oleoso con una resa del 94%. TLC gel di silice con 10 eluente CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 90/10, R<sub>f</sub> = 0,74; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> 300 MHz) δ 7,35 (2H, d), 7,15 (2H, d), 4,30 (2H, brs), 3,20 (2H, brm), 2,8-2,6 (3H, m), 2,50 (2H, t), 1,90-0,90 (3H, m); HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5μm) 4,6×75mm, T = ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O +0,1% ac. formico in gradiente lineare di 20 min. da 10/90 a 80/20 (v/v), pH = tal quale, flusso=1 ml/min, rivelatore U.V. 220nm, tempo di 15 ritenzione 11,2 min. EI-MS m/z 497 [M+H]<sup>+</sup>

Esempio 3

Sintesi di 4-benzil-N-(2-feniletil)-1-carbossammide-piperazina ST3340

Il prodotto si ottenne a partire da 0,030 g (0,185 mmoli) di 4-benzil piperazina e 2-feniletil isocianato 0,041 g (0,277 mmoli) in 2 ml di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro. La miscela di 20 reazione venne lasciata per 2 ore sotto agitazione a temperatura ambiente sotto flusso di Argon. Dopo questo tempo alla soluzione sono stati aggiunti 0,068 g di resina polistirenica ammino metilica (2,7 mmoli/g) e la miscela venne lasciata per 2 ore in leggera agitazione a temperatura ambiente e sotto flusso di Argon. Al termine di questo tempo la miscela venne filtrata e la soluzione evaporata sotto

flusso di azoto. Si ottennero 0,048g di prodotto (resa 80 %) ESI-MS m/z 346 [M+Na]<sup>+</sup>, <sup>+</sup> HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5μm) 4,6×75mm, T = ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O in gradiente lineare di 20 min. da 10/90 a 80/20 (v/v), pH = tal quale, flusso=1ml /min, rivelatore U.V. 220nm, tempo di ritenzione: 9,1min.,

5 **Esempio 4**

**Sintesi di 4-benzil-N-(4-fluorobenzil)-1-carbossammide-piperazina ST3344**

Il composto dell'esempio 4 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a partire da 4-benzil piperazina e 4-fluorobenzil isocianato per dare 0,048 g di prodotto (resa 79%)

10 ESI-MS m/z 328 [M+H]<sup>+</sup>, . HPLC Colonna Luna C-18 (3,5μm) 4,6×250mm, T = ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O in gradiente lineare di 20 min. da 10/90 a 80/20 (v/v), pH = tal quale, flusso=0,7 ml/min, rivelatore U.V. 220 nm, tempo di ritenzione:8,77 min.,

**Esempio 5**

15 **Sintesi di 4-benzil-N-(2,4-diclorofenil)-1-carbossammide-piperazina ST3342**

Il composto dell'esempio 5 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a partire da 4-benzil piperazina e 2,4-diclorofenil isocianato per dare 0,060 g di prodotto (resa 88%)

ESI-MS m/z 364 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>+</sup>. HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5μm) 4,6×75mm, T = ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O in gradiente lineare di 20 min. da 10/90 a 80/20 (v/v), pH = tal quale, flusso=1ml/min, rivelatore U.V. 220 nm, tempo di ritenzione: 7,1min.,

**Esempio 6**

**Sintesi di 4-benzoil-N-(4-etilfenil)-1-carbossammide-piperazina ST3343**

Il composto dell'esempio 6 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a partire da 4-benzoil piperazina e 4-etilfenil isocianato per dare 0,032 g di prodotto (resa 60%)

ESI-MS m/z 360 [M+Na]<sup>+</sup>, . HPLC Colonna Luna C-18 (3,5μm) 4,6×250 mm, T = ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O in gradiente lineare di 20 min. da 10/90 a 80/20 (v/v), pH = tal quale, flusso=0,7 ml/min, rivelatore U.V. 220 nm, tempo di ritenzione:8,79min.,

10 **Esempio 7**

**Sintesi di 4-benzoil-N-(2-feniletil)-1-carbossammide-piperazina ST3341**

Il composto dell'esempio 7 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a partire da 4-benzoil piperazina e 2- feniletil isocianato per dare 0,040 g di prodotto (resa 75,2%)

15 ESI-MS m/z 360 [M+Na]<sup>+</sup> , . HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5μm) 4,6×75mm, T = ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O in gradiente lineare di 20 min. da 10/90 a 80/20 (v/v), pH = tal quale, flusso=0,7ml/min, rivelatore U.V. 220nm, tempo di ritenzione: 7,1min.,

**Esempio 8**

**Sintesi di 4-benzoil-N-(4-fluorobenzil)-1-carbossammide-piperazina ST3345**

Il composto dell'esempio 8 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a partire da 4-benzoil piperazina e 4-fluorobenzil isocianato per dare 0,044 g di prodotto (resa 82%)

ESI-MS m/z 363 [M+Na]<sup>+</sup>, HPLC Colonna Luna C-18 (3,5μm) 4,6×250mm, T = ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O in gradiente lineare di 20 min. da 10/90 a 80/20 (v/v), pH = tal quale, flusso=0,7 ml/min, rivelatore U.V. 220 nm, tempo di ritenzione: 6,8min,

5 **Esempio 9**

Sintesi di 2-(2,2-dicicloesiletil)- N-(4-clorofenil)-1-carbossammide-piperidina  
ST3346

Il composto dell'esempio 9 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a partire da 2-(2,2-dicicloesiletil)piperidina e 4-clorofenil isocianato per dare 0,040 g

10 di prodotto (resa 46%)

ESI-MS m/z 453 [M+Na]<sup>+</sup>, HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5μm) 4,6×75mm, T =ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + 0,1% ac. formico in gradiente lineare di 20 min. da 10/90 a 80/20 (v/v), pH = tal quale, flusso=1ml/min, rivelatore U.V. 220nm, tempo di ritenzione: 23,6min,

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> 200 MHz) δ 7,4-7,2 (4H, d+d), 6,3 (1H, brs), 4,2 (1H, m), 3,9 (1H, m), 3,0 (1H, t), 1,90-0,90 (31 H, m).

**Esempio 10**

Sintesi di 2-(2,2-dicicloesiletil)- N-(4-butilfenil)-1-carbossammide-piperidina  
ST3347

20 Il composto dell'esempio 10 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a partire da 2-(2,2-dicicloesiletil)piperidina e 4-butilfenil isocianato per dare 0,065 g di prodotto (resa 80%)

ESI-MS m/z 453 [M+H]<sup>+</sup>, 475 [M+Na]<sup>+</sup>, HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5μm) 4,6×75mm, T = ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + 0,1% ac.formico in gradiente

lineare di 20 min. da 10/90 a 80/20 (v/v), pH = tal quale, flusso=1ml/min, rivelatore U.V. 220nm, tempo di ritenzione: 30,2min,.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$  200 MHz)  $\delta$  7,4-7,2 (4H, d+d), 6,3 (1H, brs), 4,2 (1H, m), 3,9 (1H, m), 3,0 (1H, t), 2,5 (2 H, t), 1,90-0,90 (38 H, m).

5 **Esempio 11**

Sintesi di 2-(2,2-dicloesiletil)- N-(4-fluorobenzil)-1-carbossammide-piperidina

ST3349

Il composto dell'esempio 11 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a partire da 2-(2,2-dicloesiletil)piperidina e 4-fluorofenil isocianato per dare 0,035 g di prodotto (resa 91%)

ESI-MS m/z 451  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  .HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5 $\mu\text{m}$ ) 4,6 $\times$ 75mm, T = ambiente, fase mobile  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} + 0,1\%$  TFA in gradiente lineare di 20 min. da 10/90 a 80/20 (v/v), pH = tal quale, flusso=1ml/min, rivelatore U.V. 220nm, tempo di ritenzione: 13,4min,.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$  200 MHz)  $\delta$  7,3 (2H, d) 7,0 (2H, t), 4,4 (2H, brs), 1,90-0,90 (31H, m).

15 **Esempio 12**

Sintesi di 4-benzoil-N-(4-clorofenil)-1-carbossammide-piperazina ST3350

Il composto dell'esempio 12 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a partire da 4-benzoil piperazina e 4-clorofenil isocianato per dare 0,054g di prodotto (resa 100%).

20 ESI-MS m/z 366  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $^+.$  HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5 $\mu\text{m}$ ) 4,6 $\times$ 75mm, T = ambiente, fase mobile  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} + 0,1\%$  ac.formico in gradiente lineare di 20 min. da 10/90 a 80/20 (v/v), pH = tal quale, flusso=1ml/min, rivelatore U.V. 220 nm, tempo di ritenzione: 7,9min,.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$  200 MHz)  $\delta$  7,4 (5H, m) 7,3 (4H, m), 3,9-3,4 (8H, m).

**Esempio 13**

**Sintesi di 4-benzoil-N-(2,4-diclorofenil)-1-carbossammide-piperazina ST3351.**

Il composto dell'esempio 13 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a partire da 4-benzoil piperazina e 2,4-diclorofenil isocianato per dare 0,063 g di prodotto (resa 90%)

ESI-MS m/z 400  $[M+Na]^+$ , HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5 $\mu$ m) 4,6 $\times$ 75mm, T = ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O in gradiente lineare di 20 min. da 10/90 a 80/20 (v/v), pH = tal quale, flusso=0,7ml/min, rivelatore U.V. 220nm, tempo di ritenzione: 9,7min.,

10 **Esempio 14**

**Sintesi di 2-(2,2-dicicloesiletil)- N-(2-feniletil)-1-carbossammide-piperidina ST3410**

Il composto dell'esempio 14 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a partire da 2-(2,2-dicicloesiletil)piperidina e 2-feniletil isocianato per dare 0,060 g di prodotto (resa 85%)

15 ESI-MS m/z 453  $[M+H]^+$ , 447  $[M+Na]^+$ , HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5 $\mu$ m) 4,6 $\times$ 75mm, T = ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 90/10 (v/v), pH = tal quale, flusso=1ml/min, rivelatore U.V. 220nm, tempo di ritenzione: 6,24min.,

**Esempio 15**

**Sintesi di 2-(2,2-dicicloesiletil)- N-(4-etylfenil)-1-carbossammide-piperidina ST3411**

20 Il composto dell'esempio 15 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a partire da 2-(2,2-dicicloesiletil)piperidina e 4-etylfenil isocianato per dare 0,061g di prodotto (resa 86%).

ESI-MS m/z 447 [M+Na]<sup>+</sup>.HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5μm) 4,6×75mm,T = ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 90/10 (v/v), pH = tal quale, flusso=1ml/min, rivelatore U.V. 220nm, tempo di ritenzione: 7,34min,.

**Esempio 16**

5 Sintesi di 2-(2,2-dicloesiletil)- N-(4-eptilossifenil)-1-carbossammide-piperidina

ST3412

Il composto dell'esempio 16 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a partire da 2-(2,2-dicloesiletil)piperidina e 4-eptilossifenil isocianato per dare 0,052g (resa 61%).

10 ESI-MS m/z 533 [M+Na]<sup>+</sup>. HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5μm) 4,6×75mm,T = ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 90/10 (v/v), pH = tal quale, flusso=1ml/min, rivelatore U.V. 220nm, tempo di ritenzione: 18,15min,

**Esempio 17**

Sintesi di 2-(2,2-dicloesiletil)- N-(4-metossibenzil)-1-carbossammide-piperidina

15 ST3413

Il composto dell'esempio 17 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a partire da 2-(2,2-dicloesiletil)piperidina e 4-metossibenzil isocianato per dare 0,025g di prodotto (resa 34%).

ESI-MS m/z 463 [M+Na]<sup>+</sup>.HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5μm) 4,6×75mm,T = 20 ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 90/10 (v/v), pH = tal quale, flusso=1ml/min, rivelatore U.V. 220 nm, tempo di ritenzione: 4,6min,

**Esempio 18**

**Sintesi di 2-(2,2-dicicloesiletil)- N-(4-nitrofenil)-1-carbossammide-piperidina**

**ST3415**

Il composto dell'esempio 18 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a  
5 partire da 2-(2,2-dicicloesiletil)piperidina e 4-nitrofenil isocianato per dare 0,032g  
di prodotto (resa 43%).

ESI-MS m/z, 442  $[M+H]^+$ , HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5 $\mu$ m) 4,6 $\times$ 75mm, T =  
ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 90/10 (v/v), pH = tal quale, flusso=1ml/min,  
rivelatore U.V. 220 nm, tempo di ritenzione: 5,1min,

10 **Esempio 19**

**Sintesi di 4-[bis(4-fluorofenil)metil]-N-(2-feniletil)-1-carbossiamide-piperazina**

**ST3416**

Il composto dell'esempio 19 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a  
partire da 4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina e 2-feniletil isocianato per dare  
15 0,066g di prodotto (resa 91%)

ESI-MS m/z 436  $[M+H]^+$ , 458  $[M+Na]^+$ , HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5 $\mu$ m)  
4,6 $\times$ 75mm, T = ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O in gradiente lineare di 20 min.  
da 10/90 a 80/20 (v/v), pH = tal quale, flusso=1ml/min, rivelatore U.V. 220 nm,  
tempo di ritenzione: 17,5min,

**Esempio 20**

**Sintesi di 4-[bis(4-fluorofenil)metil]-N-(2-etilfenil)-1-carbossiamide-piperazina**  
**ST3417**

Il composto dell'esempio 20 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a  
5 partire da 4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina e 2-etilfenil isocianato per dare  
0,063g di prodotto (resa 87%)

LC-MS:ESI-MS m/z 436 [M+H]<sup>+</sup>.HPLC Colonna Luna C-18 (3,5μm) 4,6×250mm, T  
= ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O in gradiente lineare di 20 min. da 10/90 a  
80/20 (v/v), pH = tal quale, flusso=1ml/min, rivelatore U.V. 205-380nm, tempo di  
10 ritenzione: 19,2min.,

**Esempio 21**

**Sintesi di 4-[bis(4-fluorofenil)metil]-N-(4-epitilossifenil)-1-carbossiamide-piperazina**  
**ST3418**

Il composto dell'esempio 21 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a  
15 partire da 4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina e 4-epitilossifenil isocianato per dare  
0,061g di prodotto (resa 70%)

LC-MS:ESI-MS m/z 522 [M+H]<sup>+</sup>.HPLC Colonna Luna C-18 (3,5μm) 4,6×250mm, T  
= ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O in gradiente lineare di 20 min. da 10/90 a  
80/20 (v/v), pH = tal quale, flusso=1ml/min, rivelatore U.V. 205-380nm, tempo di  
20 ritenzione: 24,07min,

**Esempio 22**

**Sintesi di 4-[bis(4-fluorofenil)metil]-N-(4-clorofenil)-1-carbossiamide-piperazina ST3419**

Il composto dell'esempio 22 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a  
5 partire da 4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina e 4-clorofenil isocianato per dare  
0,025g di prodotto (resa 34%)

ESI-MS m/z 442 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC Colonna Luna C-18 (3,5μm) 4,6×250mm, T =  
ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 70/30(v/v), pH = tal quale, flusso=0,7ml/min,  
rivelatore U.V. 254nm, tempo di ritenzione: 22,4min,

10 **Esempio 23**

**Sintesi di 4-[bis(4-fluorofenil)metil]-N-(4-metossibenzil)-1-carbossiamide-piperazina ST3420**

Il composto dell'esempio 23 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a  
partire da 4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina e 4-metossibenzil isocianato per  
15 dare 0,039g di prodotto (resa 52%)

LC-MS: ESI-MS m/z 452 [M+H]<sup>+</sup>.HPLC Colonna Luna C-18 (3,5μm) 4,6×250mm,  
T = ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O in gradiente lineare di 20 min. da 10/90 a  
80/20 (v/v), pH = tal quale, flusso=1ml/min, rivelatore U.V. 205-380nm, tempo di  
ritenzione: 16,2min,

**Esempio 24**

**Sintesi di 4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)-N-(2-feniletil)-1-carbossiamide-piperazina**

**ST3421**

Il composto dell'esempio 24 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a  
5 partire da 4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)piperazina e 2-feniletil isocianato per dare  
0,053g di prodotto (resa 86%)

ESI-MS m/z 368  $[M+H]^+$ , 390  $[M+Na]^+$ . HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5 $\mu$ m)  
4,6 $\times$ 75mm, T = ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O in gradiente lineare di 20 min.  
da 10/90 a 80/20 (v/v), pH = tal quale, flusso=1ml/min, rivelatore U.V. 220nm,  
10 tempo di ritenzione: 15,4min..

**Esempio 25**

**Sintesi di 4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)-N-(4-etilfenil)-1-carbossiamide-piperazina**

**ST3422**

Il composto dell'esempio 25 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a  
15 partire da 4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)piperazina e 4-etilfenil isocianato per dare  
0,053g di prodotto (resa 86%)

ESI-MS m/z 368  $[M+H]^+$ , 390  $[M+Na]^+$ . HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5 $\mu$ m)  
4,6 $\times$ 75mm, T = ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O in gradiente lineare di 20 min.  
da 10/90 a 80/20 (v/v), pH = tal quale, flusso=1ml/min, rivelatore U.V. 220nm,  
20 tempo di ritenzione: 17,3min

**Esempio 26**

**Sintesi di 4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)-N-(4-eptilossifenil)-1-carbossiamide-piperazina ST3423**

Il composto dell'esempio 26 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a  
5 partire da 4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)piperazina e 4-eptilossifenil isocianato per  
dare 0,062g di prodotto (resa 82%)

ESI-MS m/z 454  $[M+H]^+$ , 476  $[M+Na]^+$ . HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5 $\mu$ m)  
4,6 $\times$ 75mm, T = ambiente, fase mobile  $CH_3CN/H_2O$  in gradiente lineare di 20 min.  
da 10/90 a 80/20 (v/v), pH = tal quale, flusso=1ml/min, rivelatore U.V. 220nm,  
10 tempo di ritenzione: 23,9min,

**Esempio 27**

**Sintesi di 4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)-N-(4-metossibenzil)-1-carbossiamide-piperazina ST3424**

Il composto dell'esempio 27 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a  
15 partire da 4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)piperazina e 4-metossibenzil isocianato  
per dare 0,050g di prodotto (resa 78%)

LC-MS:ESI-MS m/z 384  $[M+H]^+$ .HPLC Colonna Luna C-18 (3,5 $\mu$ m) 4,6 $\times$ 250mm, T  
= ambiente, fase mobile  $CH_3CN/H_2O$  in gradiente lineare di 20 min. da 10/90 a  
80/20 (v/v) , pH = tal quale, flusso=1ml/min, rivelatore U.V. 205-380nm, tempo di  
20 ritenzione: 10,35min,

**Esempio 28**

Sintesi di 4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)-N-(4-clorofenil)-1-carbossiamide-piperazina ST3425

Il composto dell'esempio 28 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a  
5 partire da 4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)piperazina e 4-clorofenil isocianato per  
dare 0,052g di prodotto (resa 83%)

ESI-MS m/z 374 [M+H]<sup>+</sup> HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5μm) 4,6×75mm, T  
=ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O in gradiente lineare di 20 min. da 10/90 a  
80/20 (v/v), pH = tal quale, flusso=1ml/min, rivelatore U.V. 220nm, tempo di  
10 ritenzione: 17min,

**Esempio 29**

Sintesi di 4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)-N-(4-nitrofenil)-1-carbossiamide-piperazina ST3426

Il composto dell'esempio 29 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a  
15 partire da 4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)piperazina e 4-nitrofenil isocianato per  
dare 0,041g di prodotto (resa 64%)

ESI-MS m/z 385 [M+H]<sup>+</sup> HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5μm) 4,6×75mm, T  
=ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O in gradiente lineare di 20 min. da 10/90 a  
80/20 (v/v), pH = tal quale, flusso=1ml/min, rivelatore U.V. 220 nm, tempo di  
20 ritenzione: 16,2min,

**Esempio 30**

**Sintesi di 4-(2,3,4-trimetossibenzil)-N-(4-epilossifenil)-1-carbossiamide-piperazina**

**ST3428**

Il composto dell'esempio 30 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a  
5 partire da 4-(2,3,4-trimetossibenzil)piperazina e 4-epilossifenil isocianato per dare  
0,082g di prodotto (resa 75%)

ESI-MS m/z 500  $[M+H]^+$  HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5 $\mu$ m) 4,6 $\times$ 75mm, T =  
ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 70/30(v/v), pH = tal quale, flusso=1ml/min,  
rivelatore U.V. 220nm, tempo di ritenzione: 5,06min, TLC gel di silice con eluente  
10 CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 99/1, R<sub>f</sub> =0,22

**Esempio 31**

**Sintesi di 4-(2,3,4-trimetossibenzil)-N-(2-feniletil)-1-carbossiamide-piperazina**

**ST3519**

Il composto dell'esempio 31 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a  
15 partire da 4-(2,3,4-trimetossibenzil)piperazina e 2-feniletil isocianato per dare  
0,030 g di prodotto (resa 90%)

ESI-MS m/z 414  $[M+H]^+$  , 436  $[M+Na]^+$ . HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5 $\mu$ m)  
4,6 $\times$ 75mm, T = ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 60/40(v/v), pH = tal quale,  
flusso=0,75ml/min, rivelatore U.V. 220nm, tempo di ritenzione: 2,7min,

**Esempio 32**

**Sintesi di 4-(2,3,4-trimetossibenzil)-N-(4-etilfenil)-1-carbossiamide-piperazina ST3520**

Il composto dell'esempio 32 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a  
5 partire da 4-(2,3,4-trimetossibenzil)piperazina e 4-etilfenil isocianato per dare  
0,032g di prodotto (resa 96%)

ESI-MS m/z 414 [M+H]<sup>+</sup>, 436 [M+Na]<sup>+</sup>. HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5μm)  
4,6×75mm, T = ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 60/40(v/v), pH = tal quale,  
flusso=0,6ml/min, rivelatore U.V. 220nm, tempo di ritenzione: 3,6min,

10 **Esempio 33**

**Sintesi di 4-(2,3,4trimetossibenzil)-N-(4-nitrofenil)-1-carbossiamide-piperazina ST3521**

Il composto dell'esempio 33 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a  
partire da 4-(2,3,4-trimetossibenzil)piperazina e 4-nitrofenil isocianato per dare  
15 0,030g; 0,074mmoli di prodotto (resa 91%). ESI-MS m/z 430 [M+Na]<sup>+</sup>. HPLC  
Colonna Symmetry C-18 (3,5μm) 4,6×75mm, T = ambiente, fase mobile  
CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 60/40(v/v), pH = tal quale, flusso=0,6ml/min, rivelatore U.V. 220nm,  
tempo di ritenzione: 3,0min,

**Esempio 34**

20 **Sintesi di 4-(2,3,4-trimetossibenzil)-N-(4-metossibenzil)-1-carbossiamide-piperazina ST3522**

Il composto dell'esempio 34 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a  
partire da 4-(2,3,4-trimetossibenzil)piperazina e 4-metossibenzil isocianato per  
dare 0,033g di prodotto (resa 85%)

ESI-MS m/z 430 [M+H]<sup>+</sup>, 452 [M+Na]<sup>+</sup>. HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5μm) 4,6×75mm, T = ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 60/40(v/v), pH = tal quale, flusso=0,6ml/min, rivelatore U.V. 220 nm, tempo di ritenzione: 2,4min,

**Esempio 35**

- 5 Sintesi di 4-(2,3,4-trimetossibenzil)-N-(4-clorofenil)-1-carbossiamide-piperazina ST3414

Il composto dell'esempio 35 venne preparato come descritto nell'esempio 3 a partire da 4-(2,3,4-trimetossibenzil)piperazina e 4-clorofenil isocianato per dare 0,033g di prodotto (resa 83%)

- 10 ESI-MS m/z 420 [M+H]<sup>+</sup>, 442 [M+Na]<sup>+</sup>. HPLC Colonna Symmetry C-18 (3,5μm) 4,6×75mm, T = ambiente, fase mobile CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 60/40(v/v), pH = tal quale, flusso=0,75ml/min, rivelatore U.V. 220nm, tempo di ritenzione: 2,7min,

**DETERMINAZIONE DELL'ATTIVITA' FARMACOLOGICA DEI COMPOSTI DI**  
**FORMULA (I)**

- 15 Test 1: Determinazione dell'attività inibitoria della CPT

L'inibizione della CPT è stata valutata su preparazioni mitocondriali fresche ottenute da fegato o cuore di ratto Fischer, normalmente alimentato; i mitocondri prelevati dal fegato o cuore vengono sospesi in tampone saccarosio 75 mM, EGTA 1 mM, pH 7.5. 100 μl di una sospensione mitocondriale, contenente 50 μM di [<sup>14</sup>C] palmitoil-CoA (att.spec. 10000 DPM/mole) e 10 mM di L-carnitina, sono incubati a 37 °C in presenza di concentrazioni scalari (0-3 mM) di prodotto in esame.

Tempo di reazione: 1 minuto.

La IC<sub>50</sub> viene quindi determinata.

Test 2: Determinazione della produzione di  $\beta$ -idrossibutirrato stimolata da oleato

La sintesi di  $\beta$ -idrossibutirrato è indice della attività della CPT. Difatti la produzione di corpi chetonici, prodotti terminali della beta-ossidazione mitocondriale, è legata

5 all'attività della CPT.

Si utilizzano preparazioni di epatociti ottenute secondo la tecnica descritta  
Venerando R. et al. (1994) Am. J. Physiol. 266: C455-C461]

Gli epatociti vengono incubati a 37°C in KRB tampone bicarbonato a pH 7.4,

glucosio 6 mM, 1 % BSA in atmosfera O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> 95/5 % alla concentrazione di 2.5 x

10 10<sup>6</sup> cellule/ml. Dopo una preincubazione di 40 min. con il composto da saggiare a diverse concentrazioni si preleva la prima serie di campioni (T<sub>0 min</sub>) e si aggiunge l'oleato (1 mM finale in KRB + BSA 1.4%). Dopo 20 min viene effettuato il secondo prelievo (T<sub>20 min</sub>)

Test 3:  $\beta$ -idrossi butirrato nel siero di ratti trattati

15 Ratti Fischer, alimentati normalmente, vengono lasciati a digiuno per 24 ore e successivamente trattati con i composti in esame. Ad un'ora dal trattamento gli animali vengono sacrificati e le concentrazioni seriche di  $\beta$ -idrossi butirrato vengono determinate.

Altri Tests

20 L'abilità di questi composti a passare la barriera ematoencefalica in ratti o topi dopo somministrazione orale o endovenosa si misura su omogenati di cervello tramite tecniche HPLC-MS.

Inoltre la valutazione sul consumo di cibo dopo somministrazione per via orale o endovenosa, viene determinata su ratti con accesso al cibo libero o temporizzato, per somministrazione in acuto o a digiuno.

- Infine si misura l'abbassamento della glicemia per somministrazione orale o  
5 intracerebroventricolare in topi diabetici, ad esempio topi db/db.

*Roma, 22 febbraio 2006*

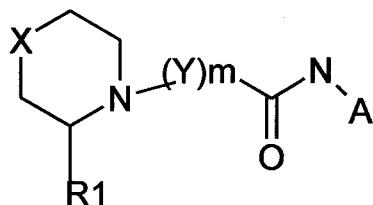
*Walter Tagliari*

**SIGMA TAU**  
IND. FARM. RIUNITE S.p.A.  
Viale Shakespeare, 47  
00144 ROMA

RIVENDICAZIONI

1. Composti nella forma racemica (R,S) o nelle loro forme enantiomeriche R ed S, e loro sali farmacologicamente accettabili, aventi la struttura descritta dalla formula (I):

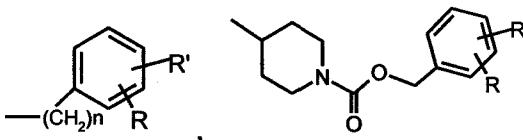
5



(I)

dove:

A è un gruppo monovalente scelto nel gruppo comprendente



10

alchile C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> lineare o ramificato saturo o insaturo, eventualmente sostituito con un gruppo arilossi, a sua volta eventualmente sostituito con alogeno o alchil o alcossi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);

n è scelto fra 0, 1, 2 e 3;

15 R ed R', uguali o diversi fra loro, sono scelti nel gruppo comprendente H, alchile C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcossi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, nitro, alogeno;

R1=H, -CH<sub>2</sub>-CH(cicloalchileC<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>

X è scelto fra CH<sub>2</sub>, NR2;

R2 è scelto nel gruppo comprendente CH-(PhR3,R4,R5)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>PhR3,R4,R5, -

20 COPhR3,R4,R5, - (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-S-PhR3,R4,R5, -CH<sub>2</sub>COeterociclo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), -

COeterocicloC<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub> cicloalchile;

R3,R4 ed R5 uguali o diversi fra loro sono scelti nel gruppo comprendente H, OH, alogeno, alcossi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alchile lineare o ramificato C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; ovvero R3 ed R4 insieme formano un gruppo alchiliden(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-diossi;

Y è scelto fra (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O e (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH;

5 q è scelto fra 1, 2 e 3;

m è scelto fra 0 e 1.

2. Composti secondo la rivendicazione 1, dove A è il gruppo



3. Composti secondo la rivendicazione 1, dove X è NR<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> è il gruppo -

10 CH<sub>2</sub>PhR<sub>3</sub>,R<sub>4</sub>,R<sub>5</sub> ed R<sub>3</sub>,R<sub>4</sub>,R<sub>5</sub>, uguali fra loro, sono metossi.

4. Composti secondo la rivendicazione 3, dove X è CH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> è il gruppo -CH<sub>2</sub>-CH(cycloalchileC<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub> ed m è 0.

5. Composti secondo le rivendicazioni 3 o 4, dove m è 1, Y è il gruppo (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O e q è 2.

15 6. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 2-[4-(2,3,4-trimetossibenzil)piperazin-1-il]etil-(2-feniletil)carbammato.

7. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 2-[2-(2,2dicloesiletilpiperidin-1-il)etil(4-butilfenil)carbammato.

8. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-benzil-N-(2-feniletil)-1-20 carbossammide-piperazina.

9. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-benzil-N-(4-fluorobenzil)-1-carbossammide-piperazina.

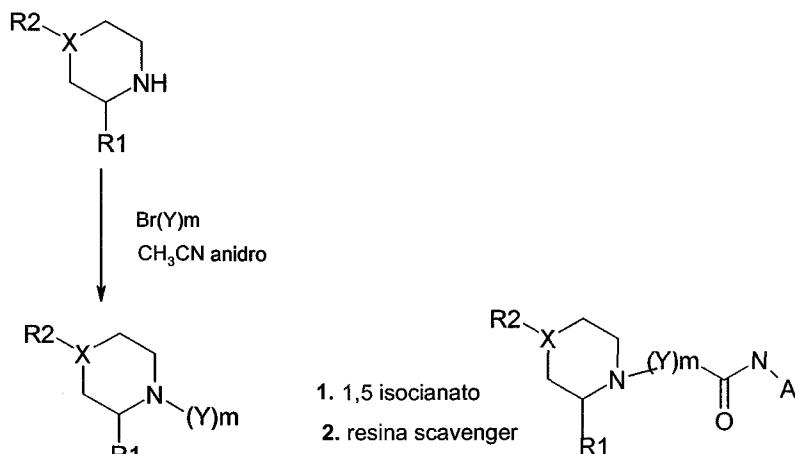
10. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-benzil-N-(2,4-diclorofenil)-1-carbossammide-piperazina.
11. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-benzil-N-(4-etilfenil)-1-carbossammide-piperazina.
- 5 12. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-benzoil-N-(2-feniletil)-1-carbossammide-piperazina.
13. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-benzoil-N-(4-fluorobenzil)-1-carbossammide-piperazina.
14. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 2-(2,2-dicicloesiletil)- N-(4-10 clorofenil)-1-carbossammide-piperidina.
15. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 2-(2,2-dicicloesiletil)- N-(4-butilfenil)-1-carbossammide-piperidina.
16. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 2-(2,2-dicicloesiletil)- N-(4-fluorobenzil)-1-carbossammide-piperidina.
- 15 17. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-benzoil-N-(4-clorofenil)-1-carbossammide-piperazina.
18. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-benzoil-N-(2,4-diclorofenil)-1-carbossammide-piperazina.
19. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 2-(2,2-dicicloesiletil)- N-(2-20 feniletil)-1-carbossammide-piperidina.
20. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 2-(2,2-dicicloesiletil)- N-(4- etilfenil)-1-carbossammide-piperidina.
21. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 2-(2,2-dicicloesiletil)- N-(4- eptilossifenil)-1-carbossammide-piperidina.

22. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 2-(2,2-dicicloesiletil)- N-(4-metossibenzil)-1-carbossammide-piperidina.
23. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 2-(2,2-dicicloesiletil)- N-(4-nitrofenil)-1-carbossammide-piperidina.
- 5 24. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-[bis(4-fluorofenil)metil]-N-(2-feniletil)-1-carbossiamide-piperazina.
25. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-[bis(4-fluorofenil)metil]-N-(2-etilfenil)-1-carbossiamide-piperazina.
- 10 26. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-[bis(4-fluorofenil)metil]-N-(4-epitiossifenil)-1-carbossiamide-piperazina.
27. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-[bis(4-fluorofenil)metil]-N-(4-clorofenil)-1-carbossiamide-piperazina.
28. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-[bis(4-fluorofenil)metil]-N-(4-metossibenzil)-1-carbossiamide-piperazina.
- 15 29. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)-N-(2-feniletil)-1-carbossiamide-piperazina.
30. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)-N-(4-etilfenil)-1-carbossiamide-piperazina.
31. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)-20 N-(4-epitiossifenil)-1-carbossiamide-piperazina.
32. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)-N-(4-metossibenzil)-1-carbossiamide-piperazina.
33. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)-N-(4-clorofenil)-1-carbossiamide-piperazina.

34. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-(1,3-benzodiossolo-5-metil)-N-(4-nitrofenil)-1-carbossiamide-piperazina.
35. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-(2,3,4-trimetossibenzil)-N-(4-epitossififenil)-1-carbossiamide-piperazina.
- 5 36. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-(2,3,4-trimetossibenzil)-N-(2-feniletil)-1-carbossiamide-piperazina.
37. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-(2,3,4-trimetossibenzil)-N-(4-etilfenil)-1-carbossiamide-piperazina.
38. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-(2,3,4-trimetossibenzil)-N-10 (4-nitrofenil)-1-carbossiamide-piperazina.
39. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-(2,3,4-trimetossibenzil)-N-(4-metossibenzil)-1-carbossiamide-piperazina.
40. Composto secondo la rivendicazione 1 che è 4-(2,3,4-trimetossibenzil)-N-(4-clorofenil)-1-carbossiamide-piperazina.
- 15 41. Composti secondo le rivendicazioni da 1 a 40, per uso in terapia.
42. Composizione farmaceutica contenente come principio attivo uno o più tra i composti secondo le rivendicazioni da 1 a 40 in associazione con eccipienti e/o diluenti farmaceuticamente accettabili.
43. Uso dei composti secondo le rivendicazioni da 1 a 40 per la preparazione di 20 un medicamento per il trattamento delle patologie legate ad una iperattività della carnitina palmitoil trasferasi.
44. Uso secondo la rivendicazione 43, per la prevenzione ed il trattamento dell'obesità, dell'iperglycemia, del diabete e delle patologie ad esso correlate, e dell'insufficienza cardiaca congestizia.

45. Processo per la preparazione dei composti secondo le rivendicazioni da 1 a 40.
46. Processo secondo la rivendicazione 45 in accordo con il seguente Schema

A



(Schema A)

47. Processo per la preparazione delle composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 42 comprendente la miscelazione di uno o più composti secondo le rivendicazioni da 1 a 40 ad eccipienti e/o diluenti farmaceuticamente accettabili.

Roma, 22 febbraio 2006

**SIGMA TAU**  
IND. FARM. RIUNITE S.p.A.  
Viale Shakespeare, 47  
00144 ROMA

*Sylvie Tefliofes*

