



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

UTBM

DOMANDA NUMERO	101997900644183
Data Deposito	16/12/1997
Data Pubblicazione	16/06/1999

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

Titolo

DERIVATI CHINOLINICI PROCEDIMENTO PER LA LORO PREPARAZIONE E USO COME
ANTAGONISTI DEL RECETTORE NK3

5411 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

MAB/as "DERIVATI CHINOLINICI, PROCEDIMENTO PER LA LORO PREPARAZIONE
E USO COME ANTAGONISTI DEL RECETTORE NK₃"

a nome : SmithKline Beecham S.p.A.

con sede in: Baranzate di Bollate (Milano)

16 DIC. 1997

* * *

MI 97 A 277 4

La presente invenzione riguarda nuovi composti, in particolare nuovi derivati chinolinici, processi per la preparazione di tali composti, composizioni farmaceutiche contenenti tali composti e l'uso di tali composti in medicina.

La Neurokinina B (NKB), un peptide dei mammiferi, appartiene alla famiglia dei peptidi delle Tachichinine (TK), che comprende anche la Sostanza P (SP) e la Neurokinina A (NKA). Prove farmacologiche e di biologia molecolare hanno dimostrato l'esistenza di tre sottotipi del recettore TK (NK₁, NK₂ e NK₃); la NKB si lega di preferenza al recettore NK₃, quantunque riconosca anche gli altri due recettori, con minore affinità (Maggi et al., 1993, *J. Auton. Pharmacol.*, 13, 23-93).

Sono noti antagonisti selettivi peptidici del recettore NK₃ (Drapeau, 1990 *Regul. Pept.*, 31, 125-135), e le evidenze sugli agonisti peptidici del recettore NK₃ suggeriscono che NKB, attivando il recettore NK₃, svolga un ruolo fondamentale nella modulazione dell'input neuronale a livello delle vie respiratorie, della pelle, della colonna vertebrale e delle vie nigro-striatali (Myers and Undem, 1993, *J. Physiol.*, 470, 665-679; Counture et al., 1993, *Regul. Peptides*, 46, 426-429; Mccarson and Krause, 1994, *J. Neurosci.*, 14(2), 712-720; Arenas et al., 1991, *J.*

Neurosci., 11, 2332-8). Tuttavia, la natura peptide-simile degli antagonisti noti li rende probabilmente troppo labili, dal punto di vista metabolico, per servire come agenti terapeutici nella pratica.

Abbiamo ora trovato una nuova classe di antagonisti non-peptidici del recettore NK_3 , di gran lunga più stabili dal punto di vista metabolico dei noti antagonisti peptidici del recettore NK_3 e di potenziale utilità terapeutica.

Questi composti possiedono anche attività NK_2 antagonista e di conseguenza devono essere considerati di uso potenziale nella prevenzione e nel trattamento di una ampia varietà di condizioni cliniche caratterizzate dalla iperstimolazione dei recettori delle tachichinine, in particolare NK_3 e NK_2 .

Queste condizioni comprendono malattie respiratorie, come malattia polmonare cronica ostruttiva (MPCO), asma, iperreattività delle vie respiratorie, tosse; malattie infiammatorie come malattia infiammatoria dell'intestino, psoriasi, fibrosite, osteoartrite, artrite reumatoide e dolore causato da infiammazione; infiammazione neurogenica o neuropatia periferica, allergie come eczema e rinite; disturbi oftalmici come infiammazione oculare, congiuntivite, congiuntivite primaverile e simili; malattie cutanee, disturbi della pelle e prurito, come ponfi e arrossamenti cutanei, dermatite da contatto, dermatite atopica, orticaria e altre dermatiti eczematoide; reazioni immunologiche avverse come rigetto di tessuti trapiantati e disordini relativi all'innalzamento o alla soppressione immunitaria come lupus erythematosus sistemico; disturbi e malattie gastrointestinali (GI) del

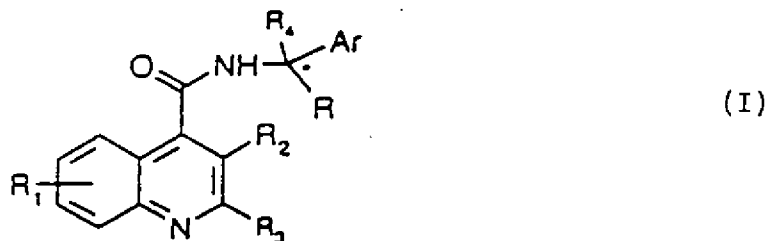
tratto GI come i disturbi associati al controllo neuronale dei visceri, quali colite ulcerosa, morbo di Crohn e incontinenza urinaria; disturbi renali e disturbi della funzionalità della vescica (d'ora in avanti indicate come "Condizioni Primarie").

Alcuni di questi composti mostrano anche attività sul SNC e pertanto sono considerati di uso specifico nel trattamento di disturbi del sistema nervoso centrale, quali ansia, depressione, psicosi e schizofrenia; malattie neurodegenerative come demenza AIDS-correlata, demenza senile di tipo Alzheimer, morbo di Alzheimer, sindrome di Down, morbo di Huntington, morbo di Parkinson, disturbi del movimento e disturbi convulsivi (per esempio epilessia); malattie demielinizzanti come sclerosi multipla e sclerosi laterale amiotrofica, e altre malattie neuropatologiche come neuropatia diabetica, neuropatia AIDS-correlata, neuropatia indotta da chemioterapici e nevralgia; malattie da dipendenza come alcolismo; disturbi somatici collegati allo stress; distrofia simpatica riflessa, come la sindrome spalla/mano; disturbi distimici; disordini dell'alimentazione (come disturbi nell'assunzione di cibo); malattie caratterizzate da fibrosi e collagenopatie, come sclerodermia e fascioliasi eosinofila; disordini del flusso ematico provocati da vasodilatazione e malattie vasospastiche come angina, emicrania e morbo di Reynaud e dolore o percezione del dolore attribuibili o associate, per esempio, a una qualsiasi delle condizioni precedenti, in particolare la trasmissione del dolore nell'emicrania (d'ora in avanti indicate come "Condizioni Secondarie").

I composti di formula (I) sono considerati anche utili come

strumenti diagnostici per valutare il grado in cui l'attività del recettore neurokinina-3 e neurokinina-2 (normale, iperattività o ipoattività) è implicata nei sintomi di un paziente.

Secondo la presente invenzione viene fornito un composto, o un suo solvato o sale, di formula (I)



nella quale

Ar è un arile eventualmente sostituito o un gruppo C₅₋₇-cicloalcadienile, o un gruppo C₅₋₇-cicloalchile, oppure un gruppo eterociclico aromatico ad anello singolo o fuso, eventualmente sostituito;

R è C₁₋₆-alchile, C₃₋₇-cicloalchile, C₃₋₇-cicloalchilalchile, fenile o fenil C₁₋₆-alchile eventualmente sostituiti, un anello eteroaromatico a cinque membri eventualmente sostituito, comprendente sino a quattro eteroatomi scelti fra O e N, idrossi C₁₋₆-alchile, ammino C₁₋₆-alchile, C₁₋₆-alchilamminoalchile, di-C₁₋₆-alchilamminoalchile, C₁₋₆-acilamminoalchile, C₁₋₆-alcossialchile, C₁₋₆-alchilcarbonile, carbossi, C₁₋₆-alcossicarbonile, C₁₋₆-alcossicarbonil-C₁₋₆-alchile, aminocarbonile, C₁₋₆-alchilamminocarbonile, di-C₁₋₆-alchilamminocarbonile, alogeno C₁₋₆-alchile; o R è un gruppo -(CH₂)_p- dove p è 2 oppure 3, gruppo che forma un anello con un atomo di carbonio di Ar;

R₁ rappresenta idrogeno o fino a quattro sostituenti opzionali scelti nell'elenco comprendente: C₁₋₆-alchile, C₁₋₆-alchenile, arile, C₁₋₆-

alcossi, idrossi, alogeno, nitro, ciano, carbossi, carbossammido, solfonammido, C₁₋₆-alcossicarbonile, trifluorometile, acilossi, ftalimmido, ammino o mono- e di-C₁₋₆-alchilammino;

R₂ rappresenta un residuo $-(CH_2)_n-NY_1Y_2$ in cui n è un numero intero nell'intervallo tra 1 e 9, Y₁ e Y₂ sono scelti indipendentemente tra idrogeno; C₁₋₆-alchile; C₁₋₆-alchile sostituito con idrossi, C₁₋₆-alchilammino o bis (C₁₋₆-alchil)ammino; C₁₋₆-alchenile; arile o aril C₁₋₆-alchile oppure Y₁ e Y₂ insieme all'atomo di azoto a cui sono legati rappresentano un gruppo eterociclico ad anello singolo o fuso, eventualmente sostituito, N-legato;

R₃ è C₁₋₆-alchile ramificato o lineare, C₃₋₇-cicloalchile, C₄₋₇-cicloalchilalchile, arile eventualmente sostituito, oppure un gruppo eterociclico aromatico ad anello singolo o fuso, eventualmente sostituito; e

R⁴ rappresenta idrogeno o C₁₋₆-alchile.

Opportunamente, Ar rappresenta fenile eventualmente sostituito, di preferenza fenile non sostituito.

Opportunamente, R rappresenta C₁₋₆-alchile, per esempio etile o iso-propile.

Opportunamente, R₁ rappresenta idrogeno.

Opportunamente, NY₁Y₂ rappresenta un gruppo eterociclico ad anello singolo o fuso, eventualmente sostituito, N-legato.

Opportuni gruppi eterociclici ad anello singolo o fuso N-legati comprendono gruppi in cui qualsiasi anello singolo o fuso è saturo o insaturo e comprende 5 o 6 atomi di anello, detti atomi di anello

comprendendo eventualmente 1 o 2 eteroatomi addizionali scelti fra O o N, e in cui uno o due atomi d'anello sono eventualmente sostituiti con uno o due gruppi oxo oppure con uno o due tra idrossi, carbossi, C₁₋₆-alcossicarbonile, C₁₋₆-alchile, C₁₋₆-idrossialchile, arile, arilalchile, C₃₋₇-cicloalchile, o un gruppo eterociclico aromatico ad anello singolo o fuso, oppure i sostituenti su atomi d'anello adiacenti formano un anello carbociclico; detti gruppi arile o eterociclici aromatici essendo eventualmente sostituiti con uno o due gruppi C₁₋₆-alchile, alcossi, idrossi, alogeno o alogenoalchile.

Gruppi eterociclici fusi comprendono gruppi aventi uno o più anelli che condividono uno o più atomi, come anelli spiro fusi, o uno o più legami.

Un opportuno gruppo eterociclico ad anello singolo N-legato comprendente un anello eterociclico saturo a 5 membri è un gruppo pirrolidin-1-ile.

Un opportuno gruppo eterociclico ad anello singolo N-legato comprendente un anello eterociclico saturo a 6 membri è un gruppo piperidin-1-ile.

Un opportuno gruppo eterociclico saturo a 6 membri ad anello singolo N-legato comprendente un eteroatomo addizionale è un gruppo piperazinile, per esempio un gruppo 4-fenilpiperazinile eventualmente sostituito.

Un opportuno gruppo eterociclico ad anello fuso N-legato comprende un anello eterociclico insaturo o saturo a 5 o 6 membri fuso a un anello benzenico.

Un opportuno gruppo eterociclico ad anello fuso N-legato comprendente un anello eterociclico saturo a 6 membri fuso a un anello benzenico è un gruppo 2-(1,2,3,4-tetraidro)isochinolinile.

Opportuni gruppi eterociclici fusi N-legati comprendono gruppi spiro fusi, per esempio il gruppo 1,4-diossa-8-azaspiro[4.5]decan-8-ile.

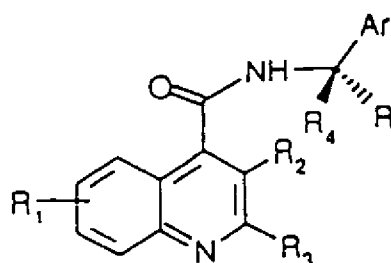
Un esempio di gruppo eterociclico spiro fuso è un gruppo 8-azaspiro[4.5]decan-8-ile.

Un valore preferito di $-NY_1Y_2$ è un gruppo piperazinile, particolarmente un 4-fenilpiperazinile.

Composti preferiti di formula (I) sono quelli in cui:

Ar è fenile, R è etile, R_1 è idrogeno, R_2 è un residuo $-(CH_2)_n-NY_1Y_2$ in cui n è 1, 2, 3 o 4 e $-NY_1Y_2$ è un gruppo piperazinile, specialmente un 4-fenilpiperazinile, R_3 è fenile e R_4 è idrogeno; in particolare bisognerebbe menzionare i composti degli esempi 12, 13 e 14.

I composti di formula (I) possono avere almeno un centro di asimmetria - per esempio l'atomo di carbonio marcato con un asterisco (*) nel composto di formula (I) - e pertanto possono esistere in più di una forma stereoisomera. L'invenzione si estende a tutte tali forme stereoisomere e alle loro miscele, compresi i racemi. In particolare, l'invenzione comprende i composti in cui l'atomo di carbonio con asterisco in formula (I) ha la stereochimica mostrata in formula (Ia):



(Ia)

in cui Ar, R, R₁, R₂, R₃ e R₄ sono come definiti in relazione alla formula (I).

I composti di formula (I) o i loro sali o solvati sono di preferenza in forma farmaceuticamente accettabile o sostanzialmente pura. Per forma farmaceuticamente accettabile si intende, tra l'altro, avente un livello farmaceuticamente accettabile di purezza, con esclusione dei normali additivi farmaceutici, come diluenti e veicoli, e non comprendente materiale considerato tossico ai normali livelli di dosaggio.

Una forma sostanzialmente pura conterrà in generale almeno il 50% (esclusi i normali additivi farmaceutici), di preferenza il 75%, meglio il 90% e ancora meglio il 95% del composto di formula (I), o di un suo sale o solvato.

Una forma farmaceuticamente accettabile preferita è la forma cristallina, compresa tale forma in una composizione farmaceutica. Nel caso di sali e solvati anche le porzioni ioniche e solventi addizionali debbono essere non tossiche.

Sali adatti sono i sali farmaceuticamente accettabili.

Sali farmaceuticamente accettabili adatti comprendono i sali di addizione con gli acidi farmaceutici convenzionali, per esempio gli acidi maleico, cloridrico, bromidrico, fosforico, acetico, fumarico, salicilico, citrico, lattico, mandelico, tartarico, succinico, benzoico, ascorbico e metansolfonico.

Sali farmaceuticamente adatti comprendono i sali di porzioni acide dei composti di formula (I), qualora queste siano presenti, per esempio

i sali di gruppi carbossi o di gruppi idrossi fenolici.

Sali adatti di porzioni acide comprendono i sali metallici, come per esempio sali di alluminio, sali con metalli alcalini come litio, sodio o potassio, sali di metalli alcalino-terrosi come calcio o magnesio e sali di ammonio o di ammonio sostituiti, per esempio quelli con alchilammine inferiori come trietilammina, idrossialchilammine come 2-idrossietilammina, bis-(2-idrossietil)ammina o tri-(2-idrossietil)ammina, cicloalchilammine come dicicloesilammina, o con procaina, dibenzilpiperidina, N-benzil- β -fenetilammina, deidroabietilammina, N,N'-dideidroabietilammina, glucammina, N-metilglucammina o basi di tipo piridinico come piridina, collidina, chinina o chinolina.

Solvati adatti sono i solvati farmaceuticamente accettabili.

Opportuni solvati farmaceuticamente accettabili comprendono gli idrati.

Il termine "alchile" (se non altrimenti indicato) quando usato da solo o quando facente parte di altri gruppi (come il gruppo "alcoossi") comprende gruppi alchile a catena lineare o ramificata contenenti da 1 a 12 atomi di carbonio, opportunamente da 1 a 6 atomi di carbonio, ed esempi comprendono il gruppo metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile, isobutile o tert-butile.

Il termine "carbociclico" si riferisce ad anelli cicloalchile e arile.

Il termine "cicloalchile" comprende gruppi aventi da 3 a 12 atomi di carbonio d'anello, opportunamente da 4 a 6.

Il termine "arile" comprende fenile e naftile, preferibilmente

fenile, il quale, se non altrimenti indicato, comprende eventualmente fino a cinque sostituenti, di preferenza fino a tre, scelti tra alogeno, gruppi alchile, fenile, alcossi, aloalchile, idrossialchile, idrossi, ammino, nitro, ciano, carbossi, alcossicarbonile, alcossicarbonilalchile, alchilcarbonilossi o alchilcarbonile.

Il termine "gruppo eterociclico aromatico" comprende gruppi comprendenti anelli eterociclici contenenti da 5 a 12 atomi di anello, opportunamente 5 o 6, e comprendenti fino a quattro eteroatomi nel o in ciascun anello scelti fra S, O, o N.

Se non indicato altrimenti, sostituenti adatti per qualsiasi gruppo eterociclico comprendono fino a 4 sostituenti scelti nel gruppo comprendente: alchile, alcossi, arile e alogeno, oppure due qualsiasi sostituenti su atomi di carbonio adiacenti, insieme agli atomi di carbonio ai quali essi sono legati, possono formare un gruppo arile, preferibilmente un anello benzenico, e in cui gli atomi di carbonio del gruppo arile rappresentato dai due suddetti sostituenti possono essi stessi essere sostituiti o non sostituiti.

Quando qui usato il termine "alogeno" si riferisce a fluoro, cloro, bromo e iodio, di preferenza fluoro o cloro.

Quando qui usato, il termine "acile" comprende residui di acidi, in particolare un residuo di un acido carbossilico come un gruppo alchil- o aril- carbonile.

L'invenzione fornisce altresì un procedimento per la preparazione di un composto di formula (I), o di un suo sale e/o solvato, che comprende la reazione di un composto di formula (II) o di un suo

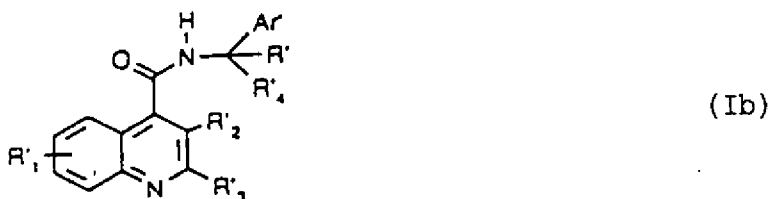
derivato attivato:



in cui R'_1 , R'_2 e R'_3 sono rispettivamente R_1 , R_2 e R_3 come definito in relazione alla formula (I) o un gruppo convertibile rispettivamente in R_1 , R_2 e R_3 ; con un composto di formula (III):



in cui R' , R'_4 e Ar' sono R , R_4 e Ar rispettivamente come definiti per la formula (I) o un gruppo o atomo convertibile rispettivamente in R , R_4 e Ar ; così da formare un composto di formula (Ib)



in cui Ar' , R' , R'_1 , R'_2 , R'_3 e R'_4 sono come definiti sopra, e successivamente realizzando uno o più dei seguenti stadi facoltativi:

- (i) conversione di uno qualsiasi di Ar' , R' , R'_1 , R'_2 , R'_3 e R'_4 in Ar , R , R_1 , R_2 , R_3 o R_4 rispettivamente, come necessario, così da ottenere un composto di formula (I);
- (ii) conversione di composto di formula (I) in un altro composto di formula (I); e
- (iii) preparazione di un sale del composto di formula (I) e/o di un suo solvato.

Gruppi adatti convertibili in altri gruppi comprendono le forme protette di tali gruppi.

Opportunamente Ar' , R' , R'_1 , R'_2 , R'_3 e R'_4 rappresentano ciascuno rispettivamente Ar , R , R_1 , R_2 , R_3 o R_4 o una loro forma protetta.

Si preferisce che il composto di formula (II) sia presente come derivato attivato.

Un derivato attivato adatto di un composto di formula (II) è una forma transitoria attivata del composto di formula (II) oppure un derivato in cui il gruppo carbossi del composto di formula (II) sia stato sostituito da un gruppo o atomo diverso, per esempio da un alogenuro acilico, di preferenza un cloruro, oppure un'acilazide o un'anidride di acido carbossilico.

Altri derivati attivi adatti comprendono: un'anidride mista formata tra il residuo carbossilico del composto di formula (II) e un alchilcloroformiato; un estere attivato, come un cianometilestere, tiofenilestere, p-nitrofenilestere, p-nitrotiofenilestere, 2,4,6-triclorofenilestere, pentaclorofenilestere, pentafluorofenilestere, N-idrossifalimmidoestere, N-idrossipiperidinoestere, N-idrossisuccinimmidoestere, N-idrossibenzotriazolestere; in alternativa, il gruppo carbossi del composto di formula (II) può essere attivato usando una carbodiimide o N,N'-carbonildiimidazolo.

La reazione tra il composto di formula (II) o il suo derivato attivato e il composto di formula (III) viene effettuata nelle condizioni convenzionali adatte per i particolari composti scelti. In generale, quando il composto di formula (II) è presente come derivato

attivato, la reazione è realizzata utilizzando solvente e condizioni uguali a quelle usate per preparare il derivato attivato, di preferenza il derivato attivato è preparato in situ prima di formare il composto di formula (Ib) e successivamente viene preparato il composto di formula (I) o un suo sale e/o solvato.

Per esempio, la reazione tra un derivato attivato del composto di formula (II) e il composto di formula (III) può essere realizzata:

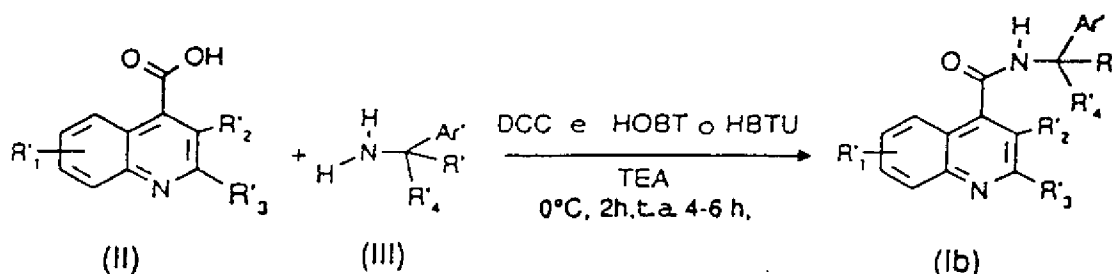
(a) preparando dapprima un cloruro acilico e poi facendo reagire detto cloruro con il composto di formula (III) in presenza di una base inorganica o organica, in un solvente aprotico adatto quale dimetilformammide (DMF) a una temperatura nell'intervallo da -70 a 50°C (preferibilmente in un intervallo da -10 a 20°C); oppure

(b) trattando il composto di formula (II) con un composto di formula (III) in presenza di un agente condensante adatto, come per esempio N,N'-carbonildiimidazolo (CDI) o una carbodiimmide, come dicicloesilcarbodiimmide (DCC) o N-dimetilamminopropil-N'-etilcarbodiimmide, preferibilmente in presenza di N-idrossibenzotriazolo (HOBT) per rendere massime le rese ed evitare processi di racemizzazione (vedi *Synthesis*, 453, 1972), in un solvente aprotico, come una miscela di acetonitrile (MeCN) e tetraidrofurano (THF), per esempio in miscela in un rapporto volumetrico da 1:9 a 7:3 (MeCN:THF), a qualunque temperatura che fornisca un'opportuna velocità di formazione del prodotto richiesto, come una temperatura nell'intervallo da -70 a 50°C, preferibilmente in un intervallo da -10 a 25°C, per esempio a 0°C.

Una reazione preferita è schematizzata nello Schema 1 qui sotto

illustrato:

Schema 1



in cui Ar', R', R'₁, R'₂, R'₃ e R'₄ sono come definiti sopra.

Si noterà che un composto di formula (Ib) può essere convertito in un composto di formula (I), o che un composto di formula (I) può essere convertito in un altro composto di formula (I), per interconversione di sostituenti adatti. Pertanto, certi composti di formula (I) e (Ib) sono intermedi utili nella formazione di altri composti della presente invenzione.

Di conseguenza, in un ulteriore aspetto, l'invenzione fornisce un procedimento per la preparazione di un composto di formula (I), oppure di un suo sale e/o un suo solvato, procedimento che comprende la conversione di un composto della formula (Ib) sopra definita, in cui almeno uno di Ar', R', R'₁, R'₂, R'₃ o R'₄ non è Ar, R, R₁, R₂, R₃ o R₄ rispettivamente, in tal modo fornendo un composto di formula (I); e successivamente, se necessario, la realizzazione di uno o più dei seguenti stadi facoltativi:

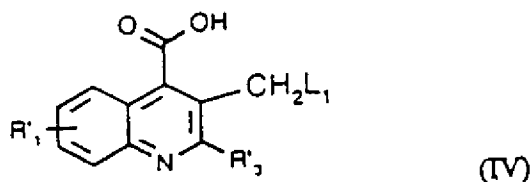
(i) conversione di un composto di formula (I) in un altro composto di formula (I); e

(ii) preparazione di un sale del composto di formula (I) e/o di un suo solvato.

Opportunamente, nel composto di formula (Ib), le variabili Ar', R', R'₁, R'₂, R'₃ e R'₄ sono Ar, R, R₁, R₂, R₃ o R₄ rispettivamente oppure sono loro forme protette.

Le conversioni, protezioni e deprotezioni sopra menzionate, sono effettuate usando condizioni e reagenti convenzionali e sono discusse ulteriormente più avanti.

Un composto di formula (II) in cui n è il numero intero 1, è preparato facendo reagire un composto di formula (IV):



in cui R'₁ e R'₃ sono come sopra definiti e L₁ rappresenta un atomo di alogeno, come un atomo di bromo, con un composto di formula (V):

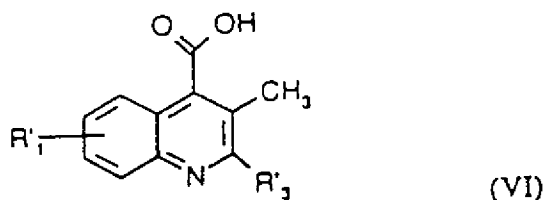


in cui Y'₁ e Y'₂ sono rispettivamente Y₁ e Y₂ come definiti in relazione alla formula (I) o loro forme protette.

Opportunamente, Y'₁ e Y'₂ sono Y₁ e Y₂.

Opportunamente, la reazione tra i composti delle formule (IV) e (V) viene realizzata in condizioni convenzionali di amminazione, per esempio quando L₁ è un atomo di bromo la reazione viene allora effettuata convenientemente in un solvente aprotico, come tetraidrofurano o dimetilformammide, a qualunque temperatura che fornisca una opportuna velocità di formazione del prodotto desiderato, in particolare a temperatura ambiente; preferibilmente la reazione è realizzata in presenza di trietilammina (TEA).

Un composto di formula (IV) è preparato mediante appropriata alogenazione di un composto di formula (VI):

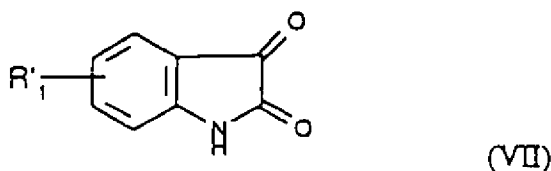


in cui R₁ e R₃ sono come definiti sopra in relazione alla formula (II).

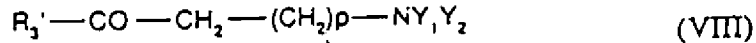
Opportuni reagenti di alogenazione sono reagenti convenzionali, a seconda della natura dell'atomo di alogeno richiesto, per esempio quando L₁ è bromo, un reagente di alogenazione preferito è la N-bromosuccinimide (NBS).

L'alogenazione del composto di formula (VI) è effettuata in condizioni convenzionali, per esempio la bromurazione viene realizzata per trattamento con NBS in un solvente inerte, come 1,2-dicloroetano, a qualsiasi temperatura che fornisca un'opportuna velocità di formazione del prodotto richiesto, opportunamente a una temperatura elevata, come una temperatura nell'intervallo da 60°C a 100°C, per esempio 80°C; di preferenza la reazione è realizzata in presenza di una quantità catalitica di benzoilperossido.

Un composto di formula (II) in cui R₂ rappresenta $-(CH_2)_{2-9}-NY_1Y_2$, viene preparato convenientemente per reazione di un composto di formula (VII):



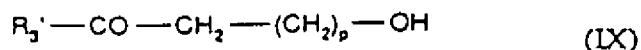
in cui R'_1 è come definito in relazione alla formula (II), con un composto di formula (VIII):



in cui R'_3 è come definito in relazione alla formula (II), Y_1 e Y_2 sono come definiti in relazione alla formula (I) e p è un numero intero nell'intervallo da 2 a 9.

La reazione tra i composti di formula (VII) e (VIII) è effettuata convenientemente utilizzando condizioni di reazione di Pfitzinger (vedi per esempio J. Prakt. Chem. 33, 100 (1886), J. Prakt. Chem, 38, 582 (1888), J. Chem. Soc. 106 (1948) e Chem. Rev. 35, 152 (1944), per esempio in un solvente alcolico come l'etanolo, a qualsiasi temperatura che fornisca un'opportuna velocità di formazione del prodotto richiesto, ma in generale a temperatura elevata, come a temperatura di riflusso del solvente, e preferibilmente in presenza di una base quale idrossido di potassio o tert-butossido di potassio.

Un composto di formula (VIII) è preparato da un composto di formula (IX):



in cui R'_3 è come definito in relazione alla formula (II) e p è come definito in relazione alla formula (VIII), dapprima mediante alogenazione, di preferenza bromurazione o mesilazione, del composto di formula (IX) e successivamente per reazione del prodotto di alogenazione o di mesilazione risultante con un composto della formula (V) sopra definita.

L'alogenazione del composto di formula (IX) è opportunamente

realizzata utilizzando un reagente convenzionale di alogenazione. La mesilazione viene effettuata convenientemente usando cloruro di mesile in un solvente inerte come un dicloruro di metilene, a una temperatura inferiore alla temperatura ambiente, come 0°C, preferibilmente in presenza di trietilammina.

La reazione tra il prodotto di alogenazione o di mesilazione del composto di formula (IX) e il composto di formula (V) viene realizzata in condizioni analoghe a quelle descritte per la reazione tra i composti delle formule (IV) e (V).

Un composto di formula (IX) può essere preparato per reazione di un composto di formula (X):



in cui p è come definito in relazione alla formula (VIII), con un sale di litio di formula (XI):



in cui R'₃ è come definito in relazione alla formula (II).

La reazione tra i composti delle formule (X) e (XI) può essere effettuata in un solvente aprotico, come dietiletere, a qualsiasi temperatura che fornisca una appropriata velocità di formazione del prodotto richiesto, generalmente a bassa temperatura, come nell'intervallo da -10°C a -30°C, per esempio -20°C.

I composti di formula (III) sono composti noti commercialmente disponibili e possono essere preparati da composti noti con metodi noti, o con metodi analoghi a quelli usati per preparare composti noti, per

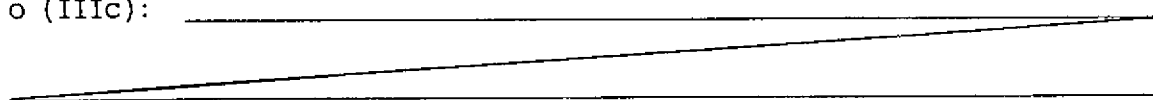
esempio i metodi descritti in Liebigs Ann. der Chemie, 523, 199, 1936.

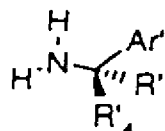
I composti di formula (V) sono composti noti commercialmente disponibili o possono essere preparati utilizzando metodi analoghi a quelli usati per preparare composti noti; per esempio i metodi descritti in Chemistry of the Amino Group, Patai (Ed.), Interscience, New York 1968 o in Advanced Organic Chemistry, March J. John Wiley & Sons, New York, 1992.

I composti di formula (VII) sono composti noti o possono essere preparati secondo metodi usati per preparare composti noti, per esempio quelli descritti in J. Org. Chem. 21, 171 (1955); J. Org. Chem. 21, 169 (1955).

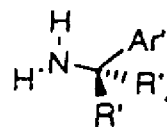
I composti di formula (X) e (XI) sono composti noti, oppure possono essere preparati secondo metodi usati per preparare composti noti, per esempio quelli descritti da Krow G. R. in Organic Reactions, Vol. 43, pagina 251, John Wiley & Sons Inc. 1994 (per i composti di formula (X)) e Organometallics in Synthesis, Schlosser M. (Ed), John Wiley & Sons Inc. 1994 (per i composti di formula (XI)).

Come sopra menzionato, i composti di formula (I) possono esistere in più di una forma stereoisomera e il procedimento dell'invenzione può produrre racemi così come forme enantiomericamente pure. Di conseguenza, una forma enantiomericamente pura di un composto di formula (I) viene ottenuta facendo reagire un composto di formula (II) sopra definita con un'ammina primaria appropriata enantiomericamente pura di formula (IIIa) o (IIIc):



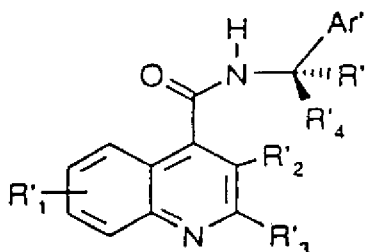


(IIIa)

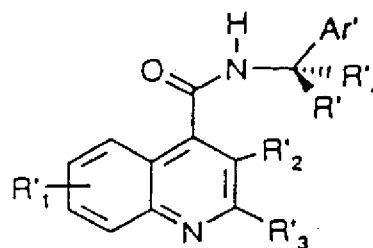


(IIIc)

in cui R', R'4 e Ar' sono come sopra definiti, così da ottenere un composto di formula (I'a) o (I'c):



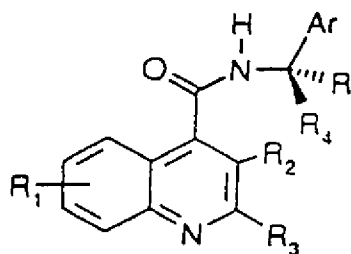
(I'a)



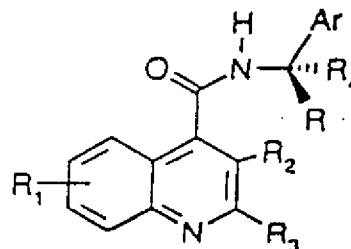
(I'c)

in cui Ar', R', R'1, R'2, R'3 e R'4 sono come sopra definiti.

I composti di formula (I'a) o (I'c) possono successivamente essere convertiti nei composti di formula (Ia) o (Ic) con i metodi di conversione sopra menzionati:



(Ia)



(Ic)

in cui Ar, R, R1, R2, R3 e R4 sono come sopra definiti.

Opportunamente, nei composti sopra menzionati di formula (Ia), (Ic), (I'a), (I'c), (III'a) e (III'c), R4 rappresenta idrogeno.

Un metodo alternativo per la separazione degli isomeri ottici, per esempio per quei composti di formula (I) in cui R4 è diverso da idrogeno, consiste nell'uso di metodi convenzionali di separazione per frazionamento, in particolare metodi di cristallizzazione frazionata.

Così, un enantiomero puro di un composto di formula (I) viene ottenuto per cristallizzazione frazionata di un sale diastereomero formato per reazione del composto racemico di formula (I) con un agente di risoluzione fortemente acido otticamente attivo, come acido canfosolfonico, in un appropriato solvente alcolico, quale etanolo o metanolo, o in un solvente chetonico, come l'acetone. Il processo di formazione del sale dovrebbe essere effettuato a una temperatura tra 20°C e 80°C, preferibilmente a 50°C.

Nel caso in cui nella molecola siano presenti altre funzioni basiche, come un'ammina primaria, secondaria o terziaria, diventa disponibile un'ampia gamma di agenti di risoluzione acida otticamente attivi, compresi acido tartarico, acido 0,0'-di-p-toluoltartarico e acido mandelico.

Un'opportuna conversione di un composto di formula (I) in un altro composto di formula (I) comprende la conversione di un gruppo R_2 in un altro gruppo R_2 , per esempio mediante:

- (i) conversione di un chetale in un chetone, mediante condizioni di blanda idrolisi acida, utilizzando per esempio acido cloridrico diluito;
- (ii) riduzione di un chetone a gruppo ossidrile, utilizzando un agente riducente boroidruro;
- (iii) conversione di un gruppo estere carbossilico in un gruppo carbossilico usando idrolisi basica; e/o
- (iv) riduzione di un gruppo estere metilico a gruppo idrossimetile, con l'uso di un agente riducente boroidruro.

Come sopra indicato, dove necessario, la conversione di qualsiasi

gruppo Ar', R', R'₁, R'₂, R'₃ e R'₄ in Ar, R, R₁, R₂, R₃ o R₄, che, come sopra indicato, sono abitualmente forme protette di Ar, R, R₁, R₂, R₃ o R₄, può essere realizzata utilizzando condizioni convenzionali adatte, come la procedura di deprotezione appropriata.

Si comprenderà che in ognuna delle reazioni sopra menzionate qualunque gruppo attivato nella molecola substrato può essere protetto e deprotetto secondo la prassi chimica tradizionale, per esempio come descritto da Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc. New York, 1991 (Seconda Edizione) o in Kocienski, P.J. Protecting groups, George Thieme Verlag, New York, 1994.

Gruppi protettori adatti in una qualsiasi delle reazioni sopra menzionate sono quelli usati convenzionalmente nella tecnica. Così, per esempio, gruppi idrossile-protettori adatti comprendono i gruppi benzile o trialkilsilile.

I metodi di formazione e di rimozione di tali gruppi protettori sono quei metodi convenzionali appropriati per la molecola che viene protetta. Così, per esempio, un gruppo benzilossi può essere preparato per trattamento del composto adatto con un alogenuro benzilico, come benzilbromuro, e successivamente, se richiesto, il gruppo benzile può essere eliminato convenientemente utilizzando l'idrogenazione catalitica o un blando reagente di scissione dell'etere, come trimetilsililioduro o tribromuro di boro.

Come sopra indicato, i composti di formula (I) hanno utili proprietà farmaceutiche, e conseguentemente la presente invenzione fornisce anche un composto di formula (I), o un suo sale o solvato

farmaceuticamente accettabile, per uso come sostanza terapeutica attiva.

La presente invenzione fornisce inoltre una composizione farmaceutica che comprende un composto di formula (I), o un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile, e un veicolo farmaceuticamente accettabile.

La presente invenzione fornisce anche l'uso di un composto di formula (I), o di un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile, nella fabbricazione di un medicamento per il trattamento delle Condizioni Primarie e Secondarie.

Tale medicamento, e una composizione dell'invenzione, possono essere preparati miscelando un composto dell'invenzione con un opportuno veicolo. Esso può contenere un diluente, legante, riempitivo, disintegrante, agente aromatizzante, agente colorante, lubrificante o conservante in modo convenzionale.

Questi eccipienti convenzionali possono essere impiegati per esempio come nella preparazione di composizioni di agenti noti, per il trattamento delle condizioni.

Preferibilmente, una composizione farmaceutica dell'invenzione è in forma di dosaggio unitario e in una forma adatta per l'uso nel campo medico o veterinario. Per esempio, tali preparazioni possono essere in forma confezionata accompagnata da istruzioni scritte o stampate per uso come agente nel trattamento delle condizioni.

L'intervallo di dosaggio adatto per i composti dell'invenzione dipende dal composto che sarà impiegato e dalle condizioni del paziente. Esso dipenderà anche, tra l'altro, dalla relazione tra la potenza e

l'assorbibilità, dalla frequenza e dalla via di somministrazione.

Il composto o composizione dell'invenzione può essere formulato per qualsiasi via di somministrazione ed è preferibilmente in forma di dosaggio unitario o in una forma tale che un paziente umano possa autosomministrarsela in un singolo dosaggio. Vantaggiosamente, la composizione è adatta per la somministrazione orale, rettale, topica, parenterale, endovenosa o intramuscolare. Le preparazioni possono essere formulate per dare un lento rilascio del principio attivo.

Le composizioni possono essere, per esempio, sotto forma di compresse, capsule, bustine, fiale, polveri, granuli, pastiglie, polveri ricostituibili, o preparazioni liquide, per esempio soluzioni o sospensioni, o supposte.

Le composizioni, per esempio quelle adatte per la somministrazione orale, possono contenere eccipienti convenzionali quali agenti leganti, per esempio sciroppo, acacia, gelatina, sorbitolo, adragante, o polivinilpirrolidone; riempitivi, per esempio lattosio, zucchero, amido di mais, fosfato di calcio, sorbitolo o glicina; lubrificanti per compressatura, per esempio stearato di magnesio; disintegranti, per esempio amido, polivinilpirrolidone, amido sodio glicolato o cellulosa microcristallina; o agenti indurenti farmaceuticamente accettabili quali sodio laurilsolfato.

Le composizioni solide possono essere ottenute con metodi convenzionali di miscelazione, riempimento, compressatura o simili. Possono essere usate ripetute operazioni di miscelazione per distribuire il principio attivo in quelle composizioni che impiegano grandi quantità

di riempitivi. Quando la composizione è sotto forma di compressa, polvere o pastiglia, può essere usato qualsiasi veicolo adatto per la formulazione di composizioni farmaceutiche solide, per esempio stearato di magnesio, amido, glucosio, lattosio, saccarosio, farina di riso e gesso. Le compresse possono essere rivestite secondo metodi noti nella normale pratica farmaceutica, in particolare con rivestimenti gastroresistenti. La composizione può anche essere sotto forma di capsula da deglutire, per esempio di gelatina contenente il composto, se desiderato con un veicolo o altri eccipienti.

Le composizioni liquide per la somministrazione orale possono essere sotto forma, per esempio, di emulsioni, sciroppi o elisir, o possono essere presentate come prodotto secco da ricostituire con acqua o altro veicolo opportuno prima dell'uso. Tali composizioni liquide possono contenere additivi convenzionali quali agenti sospendenti, per esempio sorbitolo, sciroppo, metilcellulosa, gelatina, idrossietilcellulosa, carbossimetilcellulosa, gel di stearato di alluminio, grassi commestibili idrogenati; agenti emulsionanti, per esempio lecitina, sorbitan monooleato, o gomma acacia; veicoli acquosi o non acquosi, che comprendono oli commestibili, per esempio, olio di mandorle, olio di cocco frazionato, esteri oleosi, per esempio, esteri di glicerina, o glicol propilenico, o alcol etilico, glicerina, acqua o soluzione fisiologica; conservanti, per esempio p-idrossibenzoato di metile o di propile o acido sorbico; e, se desiderato, convenzionali agenti aromatizzanti o coloranti.

I composti di questa invenzione possono anche essere somministrati

attraverso una via non orale. Secondo la consueta procedura farmaceutica, le composizioni possono essere formulate, per esempio, per la somministrazione rettale come supposta. Esse possono anche essere formulate, per la presentazione sotto forma iniettabile, in una soluzione, sospensione o emulsione acquosa o non acquosa, in un liquido farmaceuticamente accettabile, per esempio acqua sterile apirogena o olio accettabile per somministrazione parenterale o una miscela di liquidi. Il liquido può contenere agenti batteriostatici, antiossidanti o altri conservanti, tamponi o soluti per rendere la soluzione isotonica con il sangue, agenti ispessenti, agenti sospendenti o altri additivi farmaceuticamente accettabili. Tali forme saranno presentate sotto forma di dosaggio unitario quali fiale o dispositivi per iniezione monouso o in forme multidosaggio quali flaconi, dai quali può essere prelevata l'appropriata dose, o una forma solida o concentrata che può essere usata per preparare una formulazione iniettabile.

I composti di questa invenzione possono anche essere somministrati per inalazione, attraverso la via nasale o orale. Tale somministrazione può essere effettuata con una formulazione spray comprendente un composto e un veicolo opportuno, eventualmente sospeso ad esempio in un propellente idrocarburico.

Formulazioni spray preferite comprendono particelle di composto micronizzate in combinazione con un tensioattivo, solvente o agente disperdente per prevenire la sedimentazione delle particelle sospese.

Preferibilmente, la granulometria del composto è da circa 2 a 10 micron.

Un'ulteriore modalità di somministrazione dei composti

dell'invenzione comprende la cessione transdermica utilizzando una formulazione in forma di cerotto cutaneo. Una formulazione preferita comprende un composto disperso in un adesivo sensibile alla pressione che aderisce alla pelle, permettendo così che il composto diffonda dall'adesivo attraverso la pelle per essere ceduto al paziente. Per una velocità costante di assorbimento percutaneo, si possono usare adesivi sensibili a pressione noti nella tecnica, quali gomma naturale o silicone.

Come sopra menzionato, la dose efficace di composto dipende dal particolare composto impiegato, dalle condizioni del paziente e dalla frequenza e via di somministrazione. Una dose unitaria generalmente conterrà da 20 a 1000 mg e preferibilmente conterrà da 30 a 500 mg, in particolare 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 mg. La composizione può essere somministrata una o più volte al giorno, per esempio 2, 3 o 4 volte al giorno, e la dose totale giornaliera per un adulto di 70 kg normalmente sarà nell'intervallo da 100 a 3000 mg. Alternativamente, la dose unitaria conterrà da 2 a 20 mg di principio attivo e sarà somministrata in dosi multiple, se desiderato, per dare la dose giornaliera di cui sopra.

Se i composti vengono somministrati secondo l'invenzione non sono previsti effetti tossicologici inaccettabili.

La presente invenzione fornisce anche un metodo per il trattamento e/o la profilassi delle Condizioni Primarie e Secondarie nei mammiferi, in particolare negli esseri umani, che comprende la somministrazione al mammifero che necessita di tale trattamento e/o profilassi di una

quantità efficace di un composto di formula (I) o di un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile.

L'attività dei composti della presente invenzione, come leganti del recettore NK_3 , è determinata dalla loro capacità di inibire il legame dei leganti radiomarcanti del recettore NK_3 , [^{125}I]-[Me-Phe⁷]-NKB o [3H]-Senktide, ai recettori NK_3 di cavia e umani (Renzetti et al., 1991, *Neuropeptide*, 18, 104-114; Buell et al., 1992, *FEBS*, 299(1), 90-95; Chung et al., 1994, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 198(3), 967-972).

Le prove di legame utilizzate consentono la determinazione della concentrazione del singolo composto necessaria per ridurre del 50% il legame specifico di [^{125}I]-[Me-Phe⁷]-NKB e [3H]-Senktide al recettore NK_3 in condizioni di equilibrio (IC_{50}).

Le prove di legame forniscono per ogni composto saggiato un valore medio di IC_{50} di 2-5 esperimenti separati realizzati in duplicato o in triplicato. I composti più potenti della presente invenzione mostrano valori di IC_{50} nell'intervallo di 0,1-1000 nM. L'attività NK_3 -antagonista dei composti della presente invenzione è determinata dalla loro capacità di inibire la contrazione dell'ileo di cavia indotta da Senktide (Maggi et al., 1990, *Br. J. Pharmacol.*, 101, 996-1000) e del muscolo sfintere dell'iride isolata di coniglio (Hall et al., 1991, *Eur. J. Pharmacol.*, 199, 9-14) e la mobilizzazione di Ca^{++} mediata da recettori NK_3 umani (Mochizuki et al., 1994, *J. Biol. Chem.*, 269, 9651-9658). Le prove funzionali in vitro sulla cavia e sul coniglio forniscono per ogni composto saggiato un valore medio di KB di 3-8

esperimenti separati, dove KB è la concentrazione del composto individuale richiesta per produrre uno spostamento verso destra di 2 volte nella curva concentrazione-risposta di Senktide. La prova funzionale sui recettori umani consente la determinazione della concentrazione di ogni singolo composto necessaria per ridurre del 50% (valori di IC₅₀) la mobilizzazione del Ca⁺⁺ indotta dall'agonista NKB. In questa prova i composti della presente invenzione si comportano da antagonisti.

L'attività dei composti della presente invenzione, come leganti del recettore NK₂, è determinata dalla loro capacità di inibire il legame dei leganti radiomarcanti del recettore NK₂, [¹²⁵I]-NKA o [³H]-NKA, ai recettori NK₂ umani (Aharony et al, 1992, *Neuropeptide*, 23, 121-130).

Le prove di legame utilizzate consentono la determinazione della concentrazione del singolo composto necessaria per ridurre del 50% il legame specifico di [¹²⁵I]-NKA e di [³H]-NKA al recettore NK₂ in condizioni di equilibrio (IC₅₀).

Le prove di legame forniscono per ogni composto esaminato un valore medio di IC₅₀ di 2-5 esperimenti separati realizzati in duplicato o in triplicato. I composti più potenti della presente invenzione mostrano valori di IC₅₀ nell'intervallo di 1-1000 nM. L'attività NK₂- antagonista dei composti della presente invenzione è determinata dalla loro capacità di inibire la mobilizzazione di Ca⁺⁺ mediata da recettori NK₂ umani (Mochizuki et al., 1994, *J. Biol. Chem.*, 269, 9651-9658). La prova funzionale sui recettori umani consente la determinazione della

concentrazione di ogni singolo composto necessaria per ridurre del 50% (valori di IC₅₀) la mobilitazione del Ca⁺⁺ indotta dall'agonista NKA. In questa prova i composti della presente invenzione si comportano da antagonisti.

Il potenziale terapeutico dei composti della presente invenzione nel trattamento delle Condizioni può essere determinato utilizzando modelli di malattia con i roditori.

Come sopra indicato, i composti di formula (I) sono considerati anche utili come strumento diagnostico. Di conseguenza l'invenzione comprende un composto di formula (I) per uso come strumento diagnostico per valutare il grado in cui l'attività del recettore neurochinina-3 e neurochinina-2 (normale, iperreattività o iporeattività) è coinvolta nei sintomi di un paziente. Tale uso comprende l'uso di un composto di formula (I) come antagonista di detta attività, per esempio comprendendo, ma senza limitazione ad esso, il turnover dell'inositolfosfato indotto da agonisti della tachichinina, oppure la attivazione elettrofisiologica di un campione cellulare ottenuto da un paziente. Il paragone di tale attività in presenza o in assenza di un composto di formula (I) permetterà di valutare il grado di coinvolgimento dei recettori NK₃ e NK₂ nella mediazione degli effetti agonisti in questo tessuto.

Le seguenti Descrizioni illustrano la preparazione degli intermedi, mentre gli Esempi illustrano la preparazione dei composti dell'invenzione.

DESCRIZIONE 1

Cloridrato dell'acido 3-[(S)-2-(metossicarbonil)pirrolidin-1-il]metil-2-fenilchinolin-4-carbossilico

10 g (37,98 moli) dell'acido 3-metil-2-fenilchinolin-4-carbossilico (CAS [43071-45-0]) sono stati sospesi in 1000 ml di 1,2-dicloroetano, sono stati aggiunti 13,67 g (76,80 moli) di N-bromosuccinimide, 1,0 g (4,13 moli) di dibenzoilperossido e la sospensione è stata scaldata a riflusso per 24 ore. Dopo raffreddamento, la miscela di reazione è stata evaporata sotto vuoto e ripresa in 150 ml di THF anidro. Sono stati aggiunti 19,63 g (193,99 moli) di TEA e 19,68 g (118,89 moli) di cloridrato della L-prolina metilestere; la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 6 ore ed evaporata sotto vuoto. L'olio grezzo è stato ripreso con una soluzione satura di K_2CO_3 ed evaporato sotto vuoto fino a secco. Il residuo solido ottenuto è stato lavato con Et_2O , acidificato con HCl 6N e la soluzione evaporata sotto vuoto fino a secco. Il solido grezzo è stato agitato in MeOH, la soluzione è stata filtrata, concentrata sotto vuoto, e l'olio risultante è stato purificato per cromatografia in gradiente su colonna di gel di silice, 70-230 mesh, utilizzando una miscela di $CH_2Cl_2/MeOH$ 90:10 contenente 1% NH_4OH (28%) come eluente di partenza e una miscela di $CH_2Cl_2/MeOH$ 70:30 contenente 1% NH_4OH (28%) come eluente finale. Il prodotto ottenuto è stato disciolto in Et_2O , acidificato con HCl/ Et_2O e il precipitato, recuperato per filtrazione, ha fornito 0,56 g del composto desiderato come un solido marroncino.

$C_{23}H_{22}N_2O_4 \cdot HCl$

PM = 426,90

PF > 90°C (dec)

IR (puro) 3424, 2968, 1712, 1632 cm^{-1} .

ESEMPIO 1

Cloridrato della (S)-N-(α -etilbenzil)-3-[(S)-2-(metossicarbonil)pirrolidin-1-il]metil-2-fenilchinolin-4-carbossammide

1,0 g (2,56 moli) dell'acido 3-[(S)-2-(metossicarbonil)pirrolidin-1-il]metil-2-fenilchinolin-4-carbossilico sono stati disciolti, in atmosfera di azoto, in 30 ml di una miscela di THF/CH₃CN 80:20. La soluzione è stata raffreddata a 0°C e sono stati aggiunti 0,38 g (2,81 moli) di HOBT, 0,36 g (3,58 moli) di TEA e 0,42 g (3,06 moli) di (S)- α -etilbenzilammina. La soluzione è stata agitata 5 minuti e sono stati gocciolati 0,58 g (2,81 moli) di DCC disciolti in 18 ml di CH₂Cl₂. La miscela è stata agitata 2 ore a 0°C, quindi la temperatura è stata lasciata risalire fino a temperatura ambiente e la reazione agitata per 3 ore. La dicicloesilurea precipitata è stata filtrata ed il filtrato è stato evaporato sotto vuoto fino a secco. Il residuo è stata disciolto in CH₂Cl₂ e lavato con NaOH 1N. La fase organica è stata anidrificata su Na₂SO₄ ed evaporata sotto vuoto fino a secco. Il prodotto grezzo è stato purificato per cromatografia in gradiente su colonna di gel di silice, 70-230 mesh, usando una miscela di esano/AcOEt 90:10 come eluente di partenza e una miscela di esano/AcOEt 70/30 contenente 1% NH₄OH (28%) come eluente finale. Il prodotto ottenuto è stato disciolto in Et₂O e acidificato con HCl/Et₂O; il precipitato formato è stato recuperato per filtrazione ed ha fornito 0,29 g del composto desiderato.

$C_{32}H_{33}N_3O_3 \cdot HCl$

PM = 544,10

PF > 127°C (dec)

$[\alpha]_D^{20} = -38,6$ (c = 0,06%; MeOH)

IR (KBr) 3434, 2932, 1746, 1664, 1552, 764, 704 cm^{-1} .

MS: A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4,5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C; B) ESI DAU+508 (Gas di collisione: Argon). m/z: A) 508 (MH+); B) 508; 373; 261, 244, 220, 119.

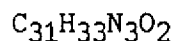
300 MHz 1H -NMR (DMSO- d_6) (353K): δ 8,75 (d br, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,74 (m, 2H); 7,58-7,42 (m, 8H); 7,38 (dd, 2H); 7,29 (dd, 1H); 5,11 (dt, 1H); 3,89 (s, 2H); 3,29 (s, 3H); 2,99 (dd, 1H); 2,46 (m, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,04-1,80 (m, 2H); 1,78-1,40 (m, 4H); 0,97 (t, 3H).

ESEMPIO 2

(S)-N-(α -Etilbenzil)-3-[(S)-2-(idrossimetil)pirrolidin-1-il]metil-2-fenilchinolin-4-carbossammide

1,6 g (3,2 moli) di (S)-N-(α -etilbenzil)-3-[(S)-2-(metossicarbo- nil)pirrolidin-1-il]metil-2-fenilchinolin-4-carbossammide (composto dell'Esempio 1) sono stati disciolti, in atmosfera di azoto, in 40 ml di t-BuOH; sono stati aggiunti 0,6 g (15,86 moli) di $NaBH_4$; la soluzione è stata scaldata a 80°C, sono stati gocciolati 5 ml di MeOH e la miscela è stata scaldata a riflusso 6 ore. Dopo raffreddamento, la reazione è stata spenta con 10 ml di acqua e 10 ml di NaOH 6N. La soluzione è stata evaporata sotto vuoto fino a secco ed il residuo è stato ripreso in AcOEt. Sono stati aggiunti 1,5 g di gel di silice e la sospensione è stata agitata per 1 ora, filtrata ed evaporata sotto vuoto fino a secco,

per fornire 0,4 g del prodotto desiderato.



PM = 479,63

PF 85-89°C

$[\alpha]_D^{20} = -83,5$ (c = 0,12%; MeOH)

IR: (KBr) 3420, 3251, 1638 cm^{-1} .

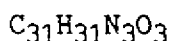
MS: A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4,5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C; B) ESI DAU+480 (Gas di collisione: Argon). m/z: A) 480 (MH⁺); B) 480; 345; 273; 261; 218; 119.

300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆) (353K): δ 8,89 (d, 1H); 7,99 (d, 1H); 7,72 (ddd, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,55-7,42 (m, 8H); 7,39 (dd, 2H); 7,30 (dd, 1H); 5,09 (dt, 1H); 4,02 (d, 1H); 3,62 (d, 1H); 3,38 (m, 1H); 2,91 (m, 1H); 2,79 (m, 1H); 2,28 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 2,00-1,81 (m, 2H); 1,68 (m, 1H); 1,45-1,30 (m, 3H); 1,00 (t, 3H).

ESEMPIO 3

(S)-N-(α-Etilbenzil)-3-[(S)-2-carbossipirrolidin-1-il]metil-2-fenilchinolin-4-carbossammide

Il gel di silice filtrato nell'ultimo step dell'Esempio 2 è stato sospeso in MeOH e agitato per 2 ore. La miscela è stata filtrata ed evaporata sotto vuoto fino a secco, per fornire 0,24 g del prodotto desiderato.



PM = 493,61

PF 188-192°C

$[\alpha]_D^{20} = -29,7$ (c = 0,5%; MeOH)

IR: (nujol) 3600-3200, 1640, 1600-1500, 764, 702 cm^{-1} .

MS: A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4,5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C; B) ESI DAU+494, 308(Gas di collisione: Argon); C) ESI NEG; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray -4,5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C; D) ESI DAU- 492, 308(Gas di collisione: Argon). m/z : A) 494 (MH⁺); 516 (MNa⁺); B) 516; 470; 444, 403; 353; C) 492 (M-H⁻); D) 492; 448; 287; 218; 204.

300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆) (333K): 8 11,85 (s br, 1H); 7,93 (d, 1H); 7,75-7,51 (m, 6H); 7,42-7,35 (m, 7H); 5,10 (dt, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,75 (d, 1H); 3,60 (d, 1H); 2,80 (dd, 1H); 2,41 (ddd, 1H); 2,09-1,96 (m, 2H); 1,90-1,80 (m, 1H); 1,70-1,60 (m, 2H); 1,45-1,32 (m, 1H); 0,95 (t, 3H).

Seguendo la stessa procedura descritta nell'Esempio 1 e partendo dagli appropriati amminoacidi di formula II (preparati come indicato nella Descrizione 1), e dalle ammine secondarie di formula PhCH(NH₂)R, sono stati preparati i composti degli Esempi 4, 6-11, 15, 16, 19, 20 e 26.

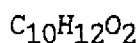
Il composto dell'Esempio 5 è stato preparato come descritto nella procedura dell'Esempio 2.

DESCRIZIONE 2

4-Idrossifenilbutanone

11,2 g (130,01 moli) di γ -butirrolattone sono stati disciolti, in atmosfera di azoto, in 50 ml di THF anidro. La soluzione è stata raffreddata a -78°C e sono stati aggiunti, gocciolando e mantenendo la temperatura tra i -60 e -70°C, 21,7 ml (43,4 moli) di fenillitio 2 M in dietil etere. La temperatura è stata lasciata risalire a temperatura ambiente e la soluzione è stata agitata 1 ora. La reazione è stata

spenta con 30 ml di NH_4Cl 10%, diluita con acqua, estratta con Et_2O ed evaporata sotto vuoto fino a secco. Il prodotto grezzo è stato disciolto in 100 ml di EtOH , sono stati aggiunti 10 g di KOH in perline e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per tutta la notte. Il solvente è stato evaporato sotto vuoto e il residuo, disciolto in acqua, è stato estratto con Et_2O . La fase organica è stata anidrificata con Na_2SO_4 , evaporata sotto vuoto e purificata per cromatografia flash su colonna di gel di silice, 230-400 mesh, utilizzando una miscela di esano/ AcOEt 7:3 come eluente. Sono stati ottenuti 8 g del prodotto desiderato.



PM = 164,20

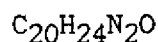
IR: (puro) 3375, 3060, 2952, 1674, 1598 cm^{-1} .

DESCRIZIONE 3

4-(4-Fenil-4-cheto)butil-1-fenilpiperazina

5,0 g (30,40 moli) di 4-idrossi-fenilbutanone e 4 g (39,51 moli) di TEA sono stati diluiti, in atmosfera di azoto, in 80 ml di CH_2Cl_2 anidro. La soluzione è stata raffreddata a 0°C e sono stati aggiunti, gocciolando e mantenendo la temperatura compresa tra 0 e 5°C , 4,12 g (35,93 moli) di metansolfonil cloruro. La temperatura è stata lasciata risalire a temperatura ambiente e l'agitazione continuata per 1 ora. La soluzione è stata quindi lavata con 40 ml di acqua fredda e la fase organica è stata anidrificata su Na_2SO_4 e concentrata sotto vuoto. L'olio grezzo ottenuto è stato disciolto in ml 25 di DMF , sono stati aggiunti 9,82 g (60,80 moli) di fenilpiperazina e la reazione è stata

agitata 4 ore a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata evaporata sotto vuoto, il residuo trattato con AcOEt e filtrato. La fase organica è stata lavata con H₂O, evaporata sotto vuoto fino a secco e il residuo purificato per cromatografia flash su colonna di gel di silice, 230-400 mesh, eluendo con (i-Pr)₂O/Et₂O 1:1 per fornire 2,1 g del composto desiderato.



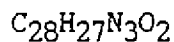
PM = 308,43

IR: (KBr) 3456, 3062, 3020, 2880, 1684, 1600, 1502, 754, 736, 688 cm⁻¹.

DESCRIZIONE 4

Acido 2-fenil-3-[2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil]-4-chinolincarbossilico

1,15 g (7,80 moli) di isatina sono stati sospesi in 20 ml di EtOH assoluto e sono stati aggiunti 1,4 g (21,45 moli) di KOH all'85%. Dopo 30 minuti di agitazione a temperatura ambiente, sono stati aggiunti 2 g (6,50 moli) di 4-(4-fenil-4-cheto)butil-1-fenilpiperazina e la miscela è stata scaldata a riflusso per 2 giorni. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la soluzione è stata acidificata con HCl 6 N fino a pH = 7 ed estratta con AcOEt. La fase organica è stata anidrificata su Na₂SO₄ ed evaporata sotto vuoto fino a secco. Il residuo è stato purificato per cromatografia flash su colonna di gel di silice, 230-400 mesh, eluendo con AcOEt/MeOH 80:20 contenente il 2% di NH₄OH (28%). Il solido grezzo è stato triturato in AcOEt caldo e si sono ottenuti 1,24 g del composto desiderato come una polvere bianca.



PM = 437,55

IR: (KBr) 3432, 3060, 2600-2200, 1736, 1604, 1498, 760, 700 cm^{-1} .

I composti degli Esempi 12-14, 21-25, 27, 29 e 30 sono stati preparati seguendo la stessa procedura descritta nell'Esempio 1 e partendo dagli appropriati amminoacidi di formula II preparati secondo la Descrizione 4.

ESEMPIO 17

(S)-N-(α -Etilbenzil)-3-[(4-piperidon-1-il)metil]-2-fenilchinolin-4-carbossammide

0,1 g (0,192 moli) di (S)-N-(α -etilbenzil)-3-[(1,4-diossa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)metil]-2-fenilchinolin-4-carbossammide (composto dell'Esempio 9) sono stati disciolti in 20 ml di HCl 6 N e agitati a temperature ambiente per 24 ore. La soluzione è stata basificata con NaOH 6 N ed estratta con AcOEt. La fase organica è stata anidrificata su Na_2SO_4 ed evaporata sotto vuoto fino a secco per fornire 0,040 g del prodotto desiderato.

$\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$

PM = 477,61

PF > 95°C

$[\alpha]_D^{20} = -44,0$ (c = 0,36%; MeOH)

IR: (KBr) 3299, 3059, 2964, 2933, 1714, 1634, 1533, 1492, 763, 701 cm^{-1} .

MS: A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4,5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C; B) ESI DAU+478(Collision gas: Argon); m/z: A) 478 (MH+); 510 (MNa+); B) 343; 314; 273; 261; 244; 220.

300 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6): 8,87 (d br, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,79-7,72 (m, 2H); 7,59 (dd, 2H); 7,52-7,42 (m, 5H); 7,36 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H);

5,11 (dt, 1H); 3,65 (s, 2H); 2,39-2,22 (m, 4H); 1,99-1,92 (m, 4H); 1,89 (dq, 2H); 0,98 (t, 3H).

ESEMPIO 18

(S)-N-(α -Etilbenzil)-3-[(4-piperidinol-1-il)metil]-2-fenilchinolin-4-carbossammide

0,38 g (0,79 moli) di (S)-N-(α -etilbenzil)-3-[(4-piperidon-1-il)metil]-2-fenilchinolin-4-carbossammide (composto dell'Esempio 17) sono stati disciolti in 15 ml di MeOH e raffreddati a 5°C. Si sono aggiunti 0,095 g di NaBH₄ (2,5 moli) e si è agitato a 5°C per 3 ore. La soluzione è stata spenta con HCl 6 N e si è concentrato il MeOH sotto vuoto. Il grezzo ottenuto è stato basificato con NaOH 6 N ed estratto con CH₂Cl₂. La fase organica è stata anidrificata su Na₂SO₄ ed evaporata sotto vuoto fino a secco. Il prodotto grezzo è stato purificato per cromatografia su colonna di gel di silice, 70-230 mesh, usando una miscela di AcOEt/esano 60:40 contenente 1% NH₄OH (28%) come eluente. Le frazioni raccolte hanno fornito 0,32 g del composto desiderato.

C₃₁H₃₃N₃O₂

PM = 479,63

PF 203-207°C

$[\alpha]_D^{20} = -48,7$ (c = 0,4%; MeOH)

IR: (KBr) 3400, 3294, 1640, 1536, 1492, 1132, 1062, 764, 700 cm⁻¹.

MS: A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4,5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C; B) CID OFFset = -49V; m/z: A) 480 (MH⁺); B) 480; 345; 261; 244; 216.

300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): (373 K): 8,69(d br, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,71

(m, 2H); 7,58-7,27 (m, 11H); 5,11 (dq, 1H); 3,79 (d, 1H); 3,50 (s, 2H);
3,32-3,22 (m, 1H); 2,47 (m, 2H); 2,30 (m, 2H); 2,01-1,82 (m, 2H); 1,80-
1,70 (m, 2H); 1,43 (m, 2H); 0,99 (t, 3H).

ESEMPIO 28

(S)-N-(α -Etilbenzil)-3-[(piperazin-1-il)metil]-2-fenilchinolin-4-carbos-
samme

1,75 g (3,2 moli) di (S)-N-(α -etilbenzil)-3-[(4-benzilpiperazin-1-
il)metil]-2-fenilchinolin-4-carbossamme (composto dell'Esempio 26)
sono stati disciolti in 50 ml di EtOH, si aggiungono 0,5 g Pd(OH)₂ e 0,8
g (12,6 moli) di ammonio formiato. Si scalda a riflusso e si aggiungono
0,12 ml (3,2 moli) di acido formico. Dopo 1 ora a riflusso si raffredda,
si filtra il catalizzatore, si evapora il solvente, si riprende in H₂O e
si estrae con AcOEt. La fase organica è stata anidrificata su Na₂SO₄ ed
evaporata sotto vuoto fino a secco. Il prodotto grezzo è stato
purificato per cromatografia flash in gradiente su colonna di gel di
silice, 230-400 mesh, utilizzando una miscela di AcOEt/MeOH 90:10
contenente l'1% di NH₄OH (28%) come eluente di partenza e una miscela di
AcOEt/MeOH 80:20 contenente l'1% di NH₄OH (28%) come eluente finale.
L'olio ottenuto è stato triturato in etere etilico per fornire 1,1 g del
prodotto desiderato.

C₃₀H₃₂N₄O

PM = 464,62

PF = 94-98°C

[α]_D²⁰ = -43,7 (c = 1%; MeOH)

IR: (KBr) 3400-2700, 3285, 1636, 1535, 1490, 1350, 1292, 1028, 763, 701

cm⁻¹

MS : A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4,5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C; B) ESI DAU+465 (Gas di collisione: Argon); *m/z*: A) 465 (MH⁺); B) 330; 287; 261; 246; 216.

300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): (353 K): 8,81 (d br, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,78-7,69 (m, 2H); 7,59-7,41 (m, 8H); 7,39 (dd, 2H); 7,29 (dd, 1H); 5,10 (dt, 1H); 3,50 (s, 2H); 2,39 (m, 4H); 2,00-1,80 (m, 6H); 0,98 (t, 3H).

I composti degli Esempi sono riportati nella Tabella 1, mentre nella Tabella 2 sono riportati i dati spettroscopici dei composti degli Esempi 4-16, 19-27, 29 e 30.

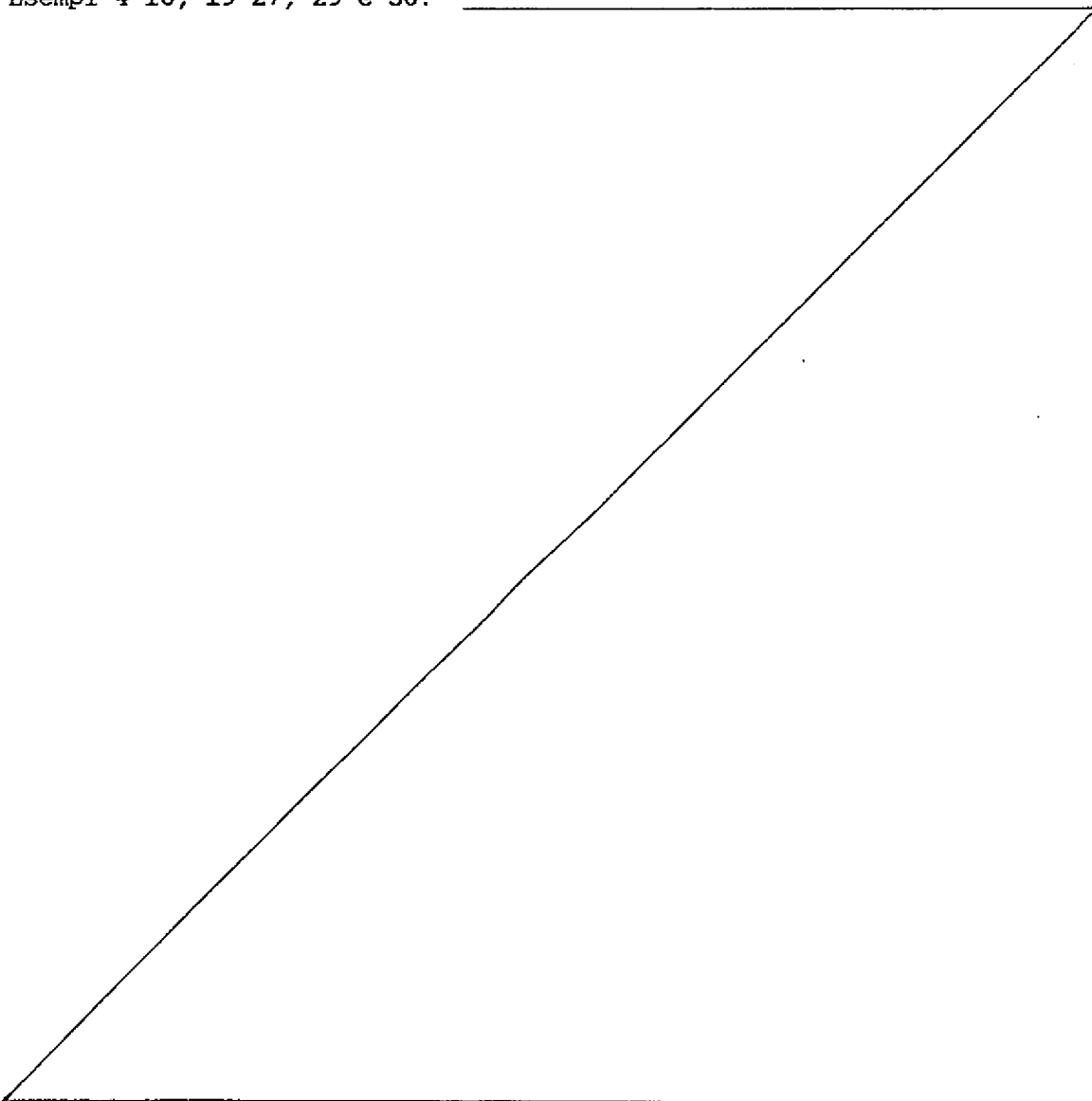
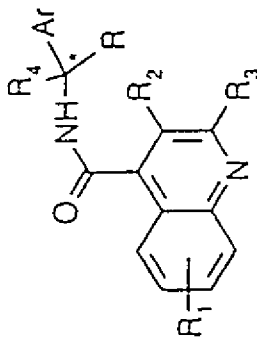


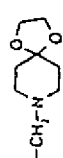
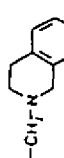
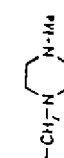
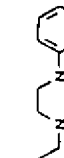
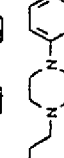
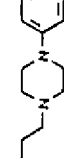
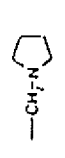


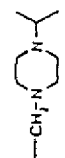
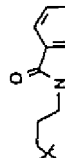
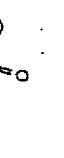
Tabella 1



Es.	Ar	R	R1	R2	R3	R4	*	Formula molecolare	Punto di fusione, °C	$[\alpha]_D^{20}$, MeOH
1	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₁ H ₃₃ N ₃ O ₃ ·HCl	127 (dec.)	- 38,6
2	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₁ H ₃₃ N ₃ O ₃	85-89	- 83,5
3	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₁ H ₃₃ N ₃ O ₃	188-192	- 29,7
4	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₁ H ₃₃ N ₃ O ₃ ·HCl	154-157 (dec.)	+ 16,0
5	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₁ H ₃₃ N ₃ O ₃	83 (dec.)	0
6	Ph	Et	H	CH ₃ N(Me)CH ₂ CH ₂ OH	Ph	H	(S)	C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O ₃	167-170	- 40,9
7	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₀ H ₃₁ N ₃ O	103-106	- 41,0
8	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₁ H ₃₃ N ₃ O·HCl	140 (dec.)	+ 22,5

- continua -

- continua -

Es.	Ar	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	*	Formula molecolare	Punto di fusione, °C	[α] _D ²⁰ , MeOH
9	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₃ H ₃₃ N ₃ O ₃	170-173	-51.3
10	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₃ H ₃₃ N ₃ O	93-96	-25.8
11	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₁ H ₃₁ N ₃ O 2HCl	195-198	-35.2
12	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₃ H ₃₃ N ₃ O · HCl	206 (dec.)	+ 16.0
13	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₃ H ₃₃ N ₃ O · HCl	180 (dec.)	-6.6
14	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₉ H ₃₉ N ₃ O	151-153	-18.9
15	Ph	i-Pr	H	CH ₂ NMe ₂	Ph	H	(R,S)	C ₃₉ H ₃₉ N ₃ O	168-171	
16	Ph	i-Pr	H		Ph	H	(R,S)	C ₃₁ H ₃₁ N ₃ O	130-135	
17	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₁ H ₃₁ N ₃ O ₂	> 95	-44.0
18	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₁ H ₃₁ N ₃ O ₂	203-207	-48.7
19	Ph	Et	H	CH ₂ N(Me)(CH ₂) ₃ N(Me) ₂	Ph	H	(S)	C ₃₃ H ₃₃ N ₄ O · 2HCl	184-186	+ 2.6
20	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₃ H ₃₃ N ₄ O 2HCl	178-182	-51.6
21	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₆ H ₃₆ N ₃ O ₃	182-183	-23.4
22	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₈ H ₃₇ F ₃ N ₃ O	115-117	-16.3

- continua -

- continua -

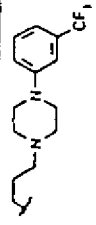
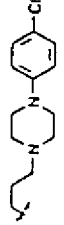
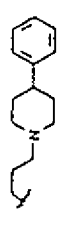
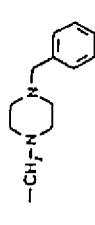
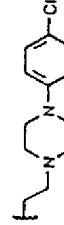
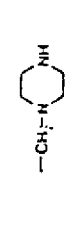
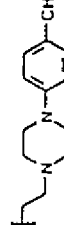
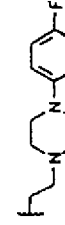
Es.	Ar	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	*	Formula molecolare	Punto di fusione, °C	$[\alpha]_D^{20}$, MeOH
23	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₉ H ₃₉ F ₃ N ₄ O	102-105	..
24	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₃ H ₃₃ ClN ₄ O	100-105	- 29,1
25	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₉ H ₄₁ N ₄ O	75-80	- 16,5
26	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₂₇ H ₃₃ N ₄ O	85 (dec)	- 51,8
27	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₇ H ₃₇ ClN ₄ O	100-110 (dec)	..
28	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₀ H ₃₇ N ₄ O	94,5-98	- 47,3
29	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₃ H ₄₀ N ₄ O	93-96	- 16,7
30	Ph	Et	H		Ph	H	(S)	C ₃₇ H ₃₇ FN ₄ O	96-98	..

Tabella 2

Dati spettroscopici dei composti degli Esempi 4-16, 19-27, 29 e 30

I.S.	IR	m/z	condizioni ms	nmr (ppm)
4	(nujol) 3298, 3060, 1732, 1642, 1550, 1492, 764, 702 cm ⁻¹ .	A) 508 (MH+) B) 508; 373; 261; 244; 216	A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+508 (Gas di collisione: Argon)	DMSO (343K): 8.79 (d,1H); 7.99 (d,1H); 7.74 (ddd,1H); 7.67 (d,1H); 7.58-7.43 (m,8H); 7.39 (dd,2H); 7.29 (dd,1H); 5.10 (dt,1H); 3.90 (s, 2H); 3.30 (s,3H); 2.91 (m,1H); 2.59-2.46 (m,1H); 2.44-2.35 (m,1H); 2.00-1.80 (m,2H); 1.80-1.45 (m,4H); 0.97 (t,3H).
5	(KBr) 3400, 3274, 1635, 1551, 763, 701 cm ⁻¹ .	A) 480 (MH+) B) 480; 379; 345; 273; 261; 218; 119	A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+480 (Gas di collisione: Argon)	DMSO (353K): 8.86 (d,1H); 8.00 (d,1H); 7.74 (ddd,1H); 7.72 (d,1H); 7.58-7.42 (m,8H); 7.36 (dd,2H); 7.29 (dd,1H); 5.11 (dt,1H); 3.98 (d,1H); 3.60 (d,1H); 3.35 (m,1H); 2.93-2.85 (m,1H); 2.79-2.70 (m,1H); 2.40-2.32 (m,1H); 2.29-2.18 (m,1H); 2.05-1.96 (m,1H); 2.00-1.80 (m,2H); 1.59-1.49 (m,1H); 1.40-1.25 (m,3H); 0.98 (t,3H).
6	(KBr) 3320, 3247, 3060, 1634, 1539, 1238, 768, 700 cm ⁻¹ .	A) 454 (MH+); 476 (MNa+) B) 454; 319; 275; 261; 244; 216; 119; 91	A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+454 (Gas di collisione: Argon)	DMSO (333K): 8.98 (d,1H); 8.10 (d,1H); 7.75 (dd,1H); 7.69 (d,1H); 7.58-7.42 (m,8H); 7.39 (dd,1H); 7.29 (dd,1H); 5.09 (dt,1H); 3.70 (t,1H); 3.60 (s,1H); 3.12 (dt,2H); 2.10 (t br,2H); 2.01-1.81 (m,2H); 1.81 (s,3H); 0.98 (t,3H).
7	(KBr) 3265, 3060, 1642, 1536, 1491, 1454, 765, 701 cm ⁻¹ .	A) 450 (MH+); 315 B) 315; 273; 244; 216	A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+450 (Gas di collisione: Argon)	DMSO (373K): 8.70 (d,1H); 8.00 (d,1H); 7.79-7.70 (m,2H); 7.60-7.40 (m,8H); 7.37 (dd,2H); 7.27 (dd,1H); 5.10 (dt,1H); 7.70 (s,2H); 2.18-2.10 (m,4H); 2.02-1.82 (m,2H); 1.47-1.40 (m,4H); 0.98 (t,3H).

- continua -

I.s.	IR	m/z	condizioni ms	nmr (ppm)
8	(KBr) 3272, 3060, 3020, 1635, 1537, 762, 699 cm ⁻¹ .	A) 464 (MH+) B) 464; 329; 273; 261; 216	A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+464 (Gas di collisione: Argon)	DMSO (353K): 9.90 (d,1H); 8.11 (d,1H); 7.90 (ddd,1H); 7.85-7.52 (m,9H); 7.43 (dd,2H); 7.32 (dd,1H); 5.15 (dt,1H); 4.50-4.20 (m,4H); 2.80-2.40 (m,2H); 2.12-1.90 (m,2H); 1.60-1.40 (m,6H); 1.05 (t,3H).
9	(KBr) 3322, 3060, 3032, 1633, 1573, 1521, 1183, 1088, 769, 701 cm ⁻¹ .	A) 522 (MH+); 544 (MNa+) B) 522; 387; 273; 261	A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+522 (Gas di collisione: Argon)	DMSO (353K): 8.78 (d,1H); 8.00 (d,1H); 7.72 (ddd,1H); 7.71 (d,1H); 7.57-7.42 (m, 8H); 7.38 (dd,2H); 7.29 (dd,1H); 5.11 (dt,1H); 3.79 (s,4H); 3.59 (s,2H); 2.18-2.04 (m,4H); 1.99-1.79 (m,2H); 1.30 (t,4H); 0.97 (t,3H).
10	(KBr) 3276, 1634, 1538, 1492, 758, 700 cm ⁻¹ .	A) 512 (MH+) B) 377; 349; 273; 261; 218; 119; 91	A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+512 (Gas di collisione: Argon)	DMSO (343K): 8.91 (d,1H); 7.81 (d,1H); 7.78-7.70 (m,2H); 7.59-7.51 (m,3H); 7.45-7.40 (m,5H); 7.33 (dd,2H); 7.25 (d,1H); 7.05-6.95 (m,3H); 6.81 (m,1H); 5.06 (dt,1H); 3.70 (s,2H); 3.22 (s,2H); 3.00 (m,2H); 2.33 (m,2H); 1.95-1.75 (m,2H); 0.90 (t,3H).
11	(KBr) 3398, 3277, 1637, 1536, 1290, 764, 701 cm ⁻¹ .	A) 479 (MH+); 344 B) 479; 344	A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+ 479 (Gas di collisione: Argon)	DMSO (373K): 8.69 (d,1H); 8.00 (d,1H); 7.72 (m,2H); 7.60-7.42 (m,8H); 7.38 (dd,2H); 7.29 (dd,1H); 5.12 (dt,1H); 3.51 (s,2H); 2.09-1.80 (m,10H); 2.02 (s,3H); 0.99 (t,3H).
12	(KBr) 3436, 3028, 2800-2000, 1650, 1600, 1544, 1494, 764, 702 cm ⁻¹ .	A) 555 (MH+) B) 555; 392; 288; 275; 245; 119	A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+555 (Gas di collisione: Argon)	DMSO (333K): 12.00-11.10 (s br,1H); 9.42 (s br,1H); 8.10 (d,1H); 8.00-7.20 (m,12H); 7.00-6.83 (m,3H); 4.10 (dt,1H); 3.70-2.40 (m br,12H); 2.00-1.80 (m,2H); 0.99 (t br,3H).

- continua -

I.S.	IR	m/z	condizioni ms	nmr (ppm)
13	(KBr) 3438, 2800, 2200, 1656, 1602, 1544, 1496, 764, 702 cm ⁻¹ .	A) 569 (MH+) B) 569; 381; 289; 263; 220; 201; 175; 119	A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+569 (Gas di collisione: Argon)	DMSO + TFA (333K): 9.22 (d,1H); 8.05 (d,1H); 7.95-7.25 (m,15H); 7.00 (d,2H); 6.90 (dd,1H); 5.12 (dt,1H); 3.75-2.40 (m,12H); 2.00-1.50 (m,4H); 0.99 (t br,3H).
14	(KBr) 3244, 3058, 1634, 1602, 1542, 1496, 1236, 762, 726, 698 cm ⁻¹ .	A) 583(MH+) B) 583; 420; 316; 303; 258; 215; 201; 160; 119; 91	A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+583 (Gas di collisione: Argon)	DMSO (333K): 9.04 (d,1H); 8.00 (d,1H); 7.71 (t,1H); 7.55-7.40 (m,10H); 7.39 (dd,2H); 7.29 (dd,1H); 7.20 (dd,2H); 6.90 (d,2H); 6.76 (dd,1H); 5.11 (dt,1H); 3.07 (m,4H); 2.50 (m,4H); 2.30 (m,2H); 2.10-1.77 (m,4H); 1.40-1.12 (m,4H); 0.99 (t,3H).
15	(KBr) 3267, 3062, 3021, 1626, 1538, 770, 699 cm ⁻¹ .	438 (MH+); 289	ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C	DMSO (353K): 8.79 (d,1H); 8.00 (d,1H); 7.72-7.62 (m,2H); 7.60-7.25 (m,11H); 4.90 (dd,1H); 3.42 (s,2H); 2.20-2.08 (m,1H); 1.72 (s,6H); 1.10 (d,3H); 0.82 (d,3H).
16	(KBr) 3265, 3057, 3020, 1630, 1536, 763, 700 cm ⁻¹ .	A) 464 (MH+); 486 (MNa+); 315 B) 315	A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+ 464 (Gas di collisione: Argon)	DMSO (353K): 8.80 (d,1H); 8.00 (d,1H); 7.72 (ddd,1H); 7.69 (d,1H); 7.60-7.40 (m,8H); 7.36 (dd,2H); 7.28 (dd,1H); 4.92 (dd,1H); 3.65 e 3.60 (ABq,2H); 2.20-2.05 (m,1H); 2.09-2.00 (m,4H); 1.42-1.37 (m,4H); 1.09 (d,3H); 0.84 (d,3H).
19	(KBr) 3600-2400, 1662, 1536, 1246, 766, 706 cm ⁻¹ .	A) 495 (MH+) B) 495; 450; 381; 263; 261; 220; 119; 86; 58	A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+495 (Gas di collisione: Argon)	DMSO (353 K): 9.70(d br, 1H); 8.12(d, 1H); 7.90(dd, 1H); 7.72-7.30(m, 12H); 5.14(dt, 1H); 4.42 and 4.28(ABq, 2H); 2.81(m, 2H); 2.72(m, 2H); 2.66(s, 6H); 2.29(s, 3H); 2.09-1.87(m,2H); 1.84-1.73(m, 2H); 0.99(t, 3H).

- continua -

I.S.	IR	m/z	condizioni ms	nmr (ppm)
20	(KBr) 3600-2400, 1652, 1540, 1494, 1452, 764, 704 cm ⁻¹ .	A) 507 (MH+) B) 507; 372; 354; 346; 287; 261; 126; 91	A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/spray 4.5 kV / skimmer: 60 V / capillare 220 C B) CID Offset= -43V	DMSO: 8.92(d, 1H); 8.04(d, 1H); 7.79(dd, 1H); 7.60-7.40(m, 11H); 7.30(dd, 1H); 5.10(dt, 1H); 3.68 and 3.62(ABq, 2H); 3.24(m, 1H); 3.10-2.93(m, 2H); 2.50-2.30(m, 6H); 2.00-1.80(m, 2H); 1.20(d, 6H); 0.99(t, 3H).
21	(KBr) 3328, 3060, 3030, 2968, 1774, 1714, 1636, 1584, 1526, 1394, 1354, 1018, 888, 766, 704 cm ⁻¹ .	A) 554 (MH+); 576 (MNa+); 592 (MK+) B) 554; 419; 374; 272; 244	A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/spray 4.5 kV / skimmer: 60 V / capillare 220 C B) ESI DAU+554 (Gas di collisione: Argon)	DMSO: 8.95(d, 1H); 7.97(d, 1H); 7.88-7.80(m, 4H); 7.70(dd, 1H); 7.50-7.15(m, 12H); 5.05(dt, 1H); 3.29(m, 2H); 2.70(m, 2H); 2.00-1.80(m, 2H); 1.65(m, 2H); 0.98(t, 3H).
22	(KBr) 3263, 3060, 2967, 2878, 1634, 1609, 1530, 1493, 1320, 1022, 759, 729, 699 cm ⁻¹ .	A) 623 (MH+) B) 623; 460; 395; 356; 275; 119	A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/spray 4.5 kV / skimmer: 60 V / capillare 220 C B) ESI DAU+623 (Gas di collisione: Argon)	DMSO (353 K): 8.98(d, 1H); 8.01(d, 1H); 7.72(dd, 1H); 7.70(m, 1H); 7.58-7.50(m, 7H); 7.48(d, 2H); 7.38(dd, 2H); 7.28(dd, 1H); 7.10(d, 1H); 7.05(s, 1H); 7.03(d, 1H); 5.04(dt, 1H); 3.02(m, 4H); 2.90(m, 2H); 2.39(m, 2H); 2.11(m, 4H); 2.02-1.79(m, 2H); 1.00(t, 3H).
23	(KBr) 3259, 3065, 2967, 1635, 1611, 1532, 1494, 1355, 1320, 1166, 1126, 783, 757, 730, 698 cm ⁻¹ .	A) 637 (MH+) B) 637; 381; 252; 289; 269; 220	A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/spray 4.5 kV / skimmer: 60 V / capillare 220 C B) ESI DAU+637 (Gas di collisione: Argon)	DMSO (373 K): 8.92(d, 1H); 8.00(d, 1H); 7.71(dd, 1H); 7.69(m, 1H); 7.54-7.35(m, 11H); 7.28(dd, 1H); 7.03(d, 1H); 7.08(s, 1H); 7.02(d, 1H); 5.15(dt, 1H); 3.08(m, 4H); 2.29-2.00(m, 2H); 2.22(m, 4H); 2.03-1.80(m, 4H); 1.55-1.45(m, 2H); 1.00(t, 3H).
24	(KBr) 3257, 3061, 1634, 1597, 1527, 1494, 1230, 815, 757, 700 cm ⁻¹ .	A) 603 (MH+) B) 625; 603; 381; 353; 263; 235; 220; 209	A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/spray 4.5 kV / skimmer: 60 V / capillare 220 C B) CID Offset= -46V	DMSO (373): 8.79(d br, 1H); 7.99(d, 1H); 7.70(dd, 1H); 7.68(m, 1H); 7.55-7.45(m, 8H); 7.37(dd, 2H); 7.28(dd, 1H); 7.19(d, 2H); 6.86(d, 2H); 5.14(dt, 1H); 2.99(m, 4H); 2.74(m, 2H); 2.20(m, 4H); 1.99(m, 2H); 1.98-1.80(m, 2H); 1.54-1.40(m, 2H); 1.00(t, 3H).

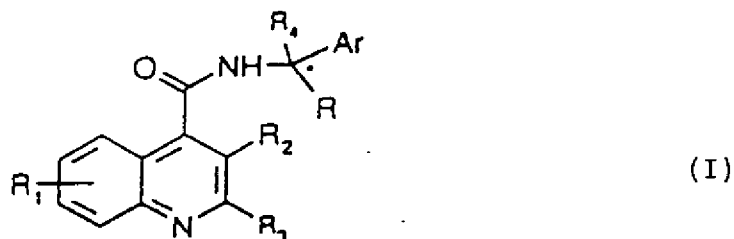
- continua -

- continua -

I.S.	IR	m/z	condizioni ms	nmr (ppm)
25	(KBr) 3262, 3060, 1632, 1530, 1492, 1130, 844, 760, 220, 700 cm ⁻¹ .	A) 568 (MH+) B) 568; 433; 289;	A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/capillare 220 C B) ESI DAU+568 (Gas di collisione: Argon)	DMSO (373 K): 8.81(d br, 1H); 8.00(d, 1H); 7.71(dd, 1H); 7.55-7.43(m, 9H); 7.42-7.34(m, 3H); 7.33-7.23(m, 3H); 7.19(d, 2H); 5.14(dt, 1H); 2.80-2.61(m, 4H); 2.48-2.36(m, 1H); 2.13-1.79(m, 6H); 1.74-1.44(m, 6H); 1.00(t, 3H).
26	(KBr) 3280, 3061, 3030, 2933, 2807, 1639, 1537, 1492, 1453, 1289, 1132, 1010, 741, 700 cm ⁻¹ .	A) 555(MH+) B) 555; 420; 377; 329; 312; 287; 261; 246; 174; 119, 91	A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/capillare 220 C B) ESI DAU+555 (Gas di collisione: Argon)	DMSO (353 K): 8.79(d br, 1H); 8.01(d, 1H); 7.76-7.00(m, 2H); 7.58-7.41(m, 11H); 7.38(dd, 1H); 7.29(dd, 2H); 7.21(d, 2H); 5.11(dt, 1H); 3.50(s, 2H); 3.34(s, 2H); 2.12-2.01(m, 8H); 2.02-1.79(m, 2H); 0.99(t, 3H).
27	(KBr) 3268, 3058, 1640, 1597, 1493, 1451, 1236, 819, 760, 701 cm ⁻¹ .	A) 589 (MH+) B) 589; 454; 426; 322; 275; 245	A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/capillare 220 C B) CID Offset= -45V	DMSO (353 K): 9.00(d, 1H); 8.00(d, 1H); 7.72(dd, 1H); 7.58-7.50(m, 7H); 7.49(d, 2H); 7.39(dd, 2H); 7.29(dd, 1H); 7.19(d, 2H); 6.86(d, 2H); 5.13(dt, 1H); 2.98-2.82(m, 6H); 2.41-2.30(m, 2H); 2.18-2.02(m, 4H); 2.00-1.79(m, 2H); 1.00(t, 3H).
29	(KBr) 3282, 3059, 30030, 2932, 1632, 1513, 1491, 1237, 812, 761, 700 cm ⁻¹ .	A) 569 (MH+) B) 569; 395; 302; 275; 245	A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/capillare 220 C B) ESI DAU+569 (Gas di collisione: Argon)	DMSO (353 K): 9.00(d, 1H); 8.00(d, 1H); 7.72(dd, 1H); 7.58-7.50(m, 7H); 7.49(d, 2H); 7.39(dd, 2H); 7.29(dd, 1H); 7.00(d, 2H); 6.72(d, 2H); 5.11(dt, 1H); 2.92-2.80(m, 6H); 2.41-2.30(m, 2H); 2.20(s, 3H); 2.18-2.02(m, 4H); 2.00-1.79(m, 2H); 0.99(t, 3H).
30	(KBr) 3262, 3057, 1632, 1507, 1452, 1235, 817, 756, 701 cm ⁻¹ .	A) 573 (MH+) B) 573; 411; 396; 307; 275; 245;	A) ESI POS; TSQ 700; solvente: metanolo/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/capillare 220 C B) ESI DAU+573(Gas di collisione: Argon)	DMSO (353 K): 9.00(d, 1H); 8.00(d, 1H); 7.72(dd, 1H); 7.58-7.50(m, 7H); 7.49(d, 2H); 7.39(dd, 2H); 7.29(dd, 1H); 6.99(dd, 2H); 6.84(dd, 2H); 5.13(dt, 1H); 2.92-2.80(m, 6H); 2.41-2.30(m, 2H); 2.18-2.02(m, 4H); 2.00-1.79(m, 2H); 1.00(t, 3H).

RIVENDICAZIONI

1. Composto, o suo solvato o sale, di formula (I)



nella quale

Ar è un arile eventualmente sostituito o un gruppo C₅₋₇-cicloalchidienile, o un gruppo C₅₋₇-cicloalchile, oppure un gruppo eterociclico aromatico ad anello singolo o fuso, eventualmente sostituito;

R è C₁₋₆-alchile, C₃₋₇-cicloalchile, C₃₋₇-cicloalchilalchile, fenile o fenil C₁₋₆-alchile eventualmente sostituiti, un anello eteroaromatico a cinque membri eventualmente sostituito, comprendente sino a quattro eteroatomi scelti fra O e N, idrossi C₁₋₆-alchile, ammino C₁₋₆-alchile, C₁₋₆-alchilamminoalchile, di-C₁₋₆-alchilamminoalchile, C₁₋₆-acilamminoalchile, C₁₋₆-alcossialchile, C₁₋₆-alchilcarbonile, carbossi, C₁₋₆-alcossicarbonile, C₁₋₆-alcossicarbonil-C₁₋₆-alchile, amminocarbonile, C₁₋₆-alchilamminocarbonile, di-C₁₋₆-alchilamminocarbonile, alogeno C₁₋₆-alchile; o R è un gruppo -(CH₂)_p- dove p è 2 oppure 3, gruppo che forma un anello con un atomo di carbonio di Ar;

R₁ rappresenta idrogeno o fino a quattro sostituenti opzionali scelti nell'elenco comprendente: C₁₋₆-alchile, C₁₋₆-alchenile, arile, C₁₋₆-alcossi, idrossi, alogeno, nitro, ciano, carbossi, carbossammido, solfonammido, C₁₋₆-alcossicarbonile, trifluorometile, acilossi,

ftalimmido, ammino o mono- e di-C₁₋₆-alchilammino;

R₂ rappresenta un residuo $-(CH_2)_n-NY_1Y_2$ in cui n è un numero intero nell'intervallo tra 1 e 9, Y₁ e Y₂ sono scelti indipendentemente tra idrogeno; C₁₋₆-alchile; C₁₋₆-alchile sostituito con idrossi, C₁₋₆-alchilammino o bis (C₁₋₆-alchil)ammino; C₁₋₆-alchenile; arile o aril C₁₋₆-alchile oppure Y₁ e Y₂ insieme all'atomo di azoto a cui sono legati rappresentano un gruppo eterociclico ad anello singolo o fuso, eventualmente sostituito, N-legato;

R₃ è C₁₋₆-alchile ramificato o lineare, C₃₋₇-cicloalchile, C₄₋₇-cicloalchilalchile, arile eventualmente sostituito, oppure un gruppo eterociclico aromatico ad anello singolo o fuso, eventualmente sostituito; e

R⁴ rappresenta idrogeno o C₁₋₆-alchile.

2. Composti secondo la rivendicazione 1, in cui Ar rappresenta fenile eventualmente sostituito.

3. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui R rappresenta C₁₋₆-alchile, per esempio etile o iso-propile.

4. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui R₁ rappresenta idrogeno.

5. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui NY₁Y₂ rappresenta un gruppo eterociclico ad anello singolo o fuso, eventualmente sostituito, N-legato.

6. Composto secondo la rivendicazione 5, in cui i gruppi eterociclici ad anello singolo o fuso N-legati comprendono gruppi in cui qualsiasi anello singolo o fuso è saturo o insaturo e comprende 5 o 6 atomi di

anello, detti atomi di anello comprendendo eventualmente 1 o 2 eteroatomi addizionali scelti fra O o N, e in cui uno o due atomi d'anello sono eventualmente sostituiti con uno o due gruppi oxo oppure con uno o due tra idrossi, carbossi, C₁₋₆-alcossicarbonile, C₁₋₆-alchile, C₁₋₆-idrossialchile, arile, arilalchile, C₃₋₇-cicloalchile, o un gruppo eterociclico aromatico ad anello singolo o fuso, oppure i sostituenti su atomi d'anello adiacenti formano un anello carbociclico; detti gruppi arile o eterociclici aromatici essendo eventualmente sostituiti con uno o due gruppi C₁₋₆-alchile, alcossi, idrossi, alogeno o alogenoalchile.

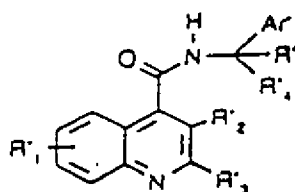
7. Procedimento per la preparazione di un composto di formula (I), o di un suo sale e/o solvato, che comprende la reazione di un composto di formula (II) o di un suo derivato attivato:



in cui R'₁, R'₂ e R'₃ sono rispettivamente R₁, R₂ e R₃ come definito in relazione alla formula (I) o un gruppo convertibile rispettivamente in R₁, R₂ e R₃; con un composto di formula (III):



in cui R', R'₄ e Ar' sono R, R₄ e Ar rispettivamente come definiti per la formula (I) o un gruppo o atomo convertibile rispettivamente in R, R₄ e Ar; così da formare un composto di formula (Ib)



(Ib)

in cui Ar', R', R'₁, R'₂, R'₃ e R'₄ sono come definiti sopra, e successivamente realizzando uno o più dei seguenti stadi facoltativi:

- (i) conversione di uno qualsiasi di Ar', R', R'₁, R'₂, R'₃ e R'₄ in Ar, R, R₁, R₂, R₃ o R₄ rispettivamente, come necessario, così da ottenere un composto di formula (I);
- (ii) conversione di composto di formula (I) in un altro composto di formula (I); e
- (iii) preparazione di un sale del composto di formula (I) e/o di un suo solvato.

8. Composizione farmaceutica comprendente un composto di formula (I), o un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile, e un veicolo farmaceuticamente accettabile.

9. Composto di formula (I), o un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile, per uso come sostanza terapeutica attiva.

10. Uso di un composto di formula (I), o di un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile, nella fabbricazione di un medicamento per il trattamento delle Condizioni Primarie e Secondarie.

Milano, 16 dicembre 1997

Il Mandatario
(Bianchetti Marina)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

Bianchetti

