



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101995900480540
Data Deposito	24/11/1995
Data Pubblicazione	24/05/1997

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

Titolo

DERIVATI CHINOLINICI

4831 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

MAB/rt "DERIVATI CHINOLINICI"

a nome : SmithKline Beecham S.p.A.

con sede in: Baranzate di Bollate (Milano)

MI 95 A 2460

* * *

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 della Tachikina (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 Udem, 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 della tachikina, 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,

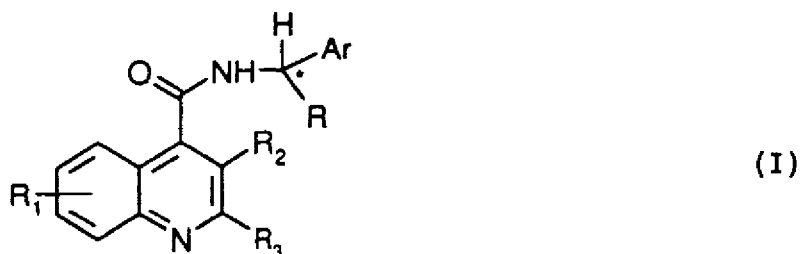
quali colite ulcerosa, morbo di Crohn e incontinenza urinaria; disturbi renali e disturbi della funzionalità della vescica (d'ora in avanti indicate come "Condizioni Primarie").

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 colleagenopatie, 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 della neurokinina-3 (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 fenile, naftile o gruppo C₅₋₇-cicloalcadienile, eventualmente sostituiti, oppure un gruppo eterociclico aromatico ad anello singolo o fuso, eventualmente sostituito, contenente da 5 a 12 atomi d'anello e comprendente sino a quattro eteroatomi nell'anello o in ciascun anello, scelti fra S, O o N;

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 -O-(CH₂)_n-X in cui X è alchile eventualmente sostituito con uno o due gruppi scelti fra idrossi e ammino; carbossi, C₁₋₆-alcossicarbonile, amminocarbonile, mono- o di-C₁₋₆-alchilamminocarbonile, ammino-C₁₋₆-alchilamminocarbonile o mono- o di-C₁₋₆-alchilammino-C₁₋₆-alchilamminocarbonile; oppure X è un gruppo -NX₁X₂ in cui X₁ e X₂, ciascuno indipendentemente, rappresentano idrogeno, alchilcarbonile, arilcarbonile, amminocarbonile, mono- o di-C₁₋₆-alchilamminocarbonile o un gruppo cicloalchile a 5 o 6 membri, detto gruppo essendo eventualmente fuso a un anello benzenico; oppure X è un gruppo eterociclico ad anello singolo o fuso C-legato, l'eventuale anello essendo saturo o insaturo e consistendo di 5 o 6 atomi di carbonio d'anello, detti atomi d'anello comprendendo 1 o 2 atomi di azoto ed eventualmente 1 o 2 eteroatomi addizionali scelti tra O o N e in cui uno o due atomi di carbonio dell'anello saturo recano eventualmente un sostituyente oxo; e n è zero o un numero intero nell'intervallo da 1 a 7, purché quando X è un gruppo -NX₁X₂, n sia soltanto un numero intero nell'intervallo da 2 a 7; oppure R₂ rappresenta un residuo -NH-CO-NHY in cui Y rappresenta C₁₋₆-alchile, arile, aril-C₁₋₃-alchile, un residuo -(CH₂)_p-X₃ in cui è p un numero intero nell'intervallo da 1 a 4 e X₃ è carbossi, C₁₋₆-alcossicarbonile, o

un residuo $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{NX}_4\text{X}_5$ in cui q è un numero intero nell'intervallo da 2 a 4 e X_4 e X_5 , ciascuno indipendentemente, rappresentano idrogeno, C_{1-6} -alchile o C_{1-6} -alchilcarbonile;

R_3 è C_{1-6} -alchile ramificato o lineare, C_{3-7} -cicloalchile, C_{4-7} -cicloalchilalchile, arile eventualmente sostituito, oppure un gruppo eterociclico ad anello singolo o fuso, eventualmente sostituito, avente carattere aromatico, contenente da 5 a 12 atomi d'anello e comprendente sino a quattro eteroatomi nell'anello o in ciascun anello, scelti fra S, O o N.

Opportunamente, Ar rappresenta fenile.

Opportunamente, R rappresenta C_{1-6} -alchile, per esempio etile.

Opportunamente, R_1 rappresenta idrogeno.

Quando R_2 rappresenta un residuo $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{X}$, in cui n è un numero intero nell'intervallo da 1 a 7, come 1, valori adatti di X comprendono carbossi, C_{1-6} -alcossicarbonile, amminocarbonile, mono- o di- C_{1-6} -alchilamminocarbonile, un gruppo $-\text{NX}_1\text{X}_2$ in cui X_1 e X_2 , ciascuno indipendentemente, rappresentano idrogeno, C_{1-6} -alchilcarbonile, arilcarbonile, amminocarbonile, mono- o di- C_{1-6} -alchilamminocarbonile o un gruppo cicloalchile a 5 o 6 membri, detto gruppo essendo eventualmente fuso a un anello benzenico, esempi adatti di X comprendono carbossi, etossicarbonile, amminocarbonile, dimetilamminocarbonile, (2-indanil)ammino e benzoilammino.

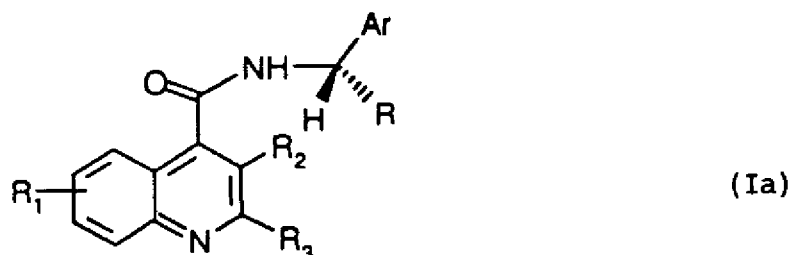
Quando R_2 rappresenta un residuo $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{X}$, in cui n è zero, valori adatti di X comprendono carbossi, C_{1-6} -alcossicarbonile, per esempio etossicarbonile.

Y opportunamente rappresenta arile, per esempio fenile, o un residuo $-(CH_2)_p-X_3$.

Quando Y è $-(CH_2)_p-X_3$, p è preferibilmente il numero intero 1.

Quando Y è $-(CH_2)_p-X_3$, X_3 è opportunamente C_{1-6} -alcossicarbonile, per esempio etossicarbonile.

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):



in cui Ar, R, R_1 , R_2 e R_3 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%, più preferibilmente il 90% e ancor più preferibilmente 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'-

bideidroabietilammina, 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" quando usato da solo o quando facente parte di altri gruppi (come il gruppo alcossi) 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 "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.

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 (III):



in cui R' e Ar' sono R e Ar come definiti per la formula (I), o un gruppo o atomo convertibile in R e Ar rispettivamente, con un composto di formula (II) o un suo derivato attivato:



in cui R'₁, R'₂ e R'₃ sono R₁, R₂ e R₃ rispettivamente come definiti in relazione alla formula (I) o un gruppo convertibile in R₁, R₂ e R₃ così da formare un composto di formula (Ib)



in cui Ar', R', R'₁, R'₂ e R'₃ sono come definiti sopra, ed eventual-

mente la successiva realizzazione di uno o più dei seguenti stadi:

- (i) conversione di uno qualsiasi di Ar' , R' , R'_1 , R'_2 e R'_3 in Ar , R , R_1 , R_2 o R_3 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 o R'_3 rappresentano ciascuno rispettivamente Ar , R , R_1 o R_3 o una loro forma protetta.

Opportunamente R'_2 rappresenta un gruppo diverso da una forma protetta convertibile in R_2 con procedure convenzionali.

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 carbossilico, di preferenza un cloruro, oppure un'azide 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-tricloro-
rofenilestere, pentaclorofenilestere, pentafluorofenilestere, N-idrossi-
ftalimmidoestere, N-idrossipiperidino estere, N-idrossisuccinimmido-
estere, N-idrossibenzotriazolestere; in alternativa, il gruppo carbossi
del composto di formula (II) può essere attivato usando una
carbodiimmide 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:

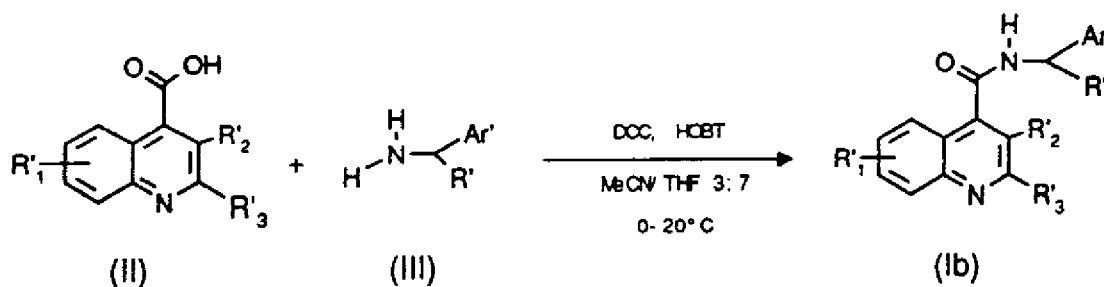
(a) preparando dapprima un cloruro acilico e poi facendo reagire detto
cloruro con il composto di formula (III) in presenza di una base
inorganica o organica, in un solvente aprotico adatto quale
dimetilformammide (DMF) a una temperatura nell'intervallo da -70 a 50°C
(preferibilmente in un intervallo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

imide (DCC) o N-dimetilamminopropil-N'-etilcarbodiimide, 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 da 1:9 a 7:3 (MeCN:THF), a una temperatura nell'intervallo da -70 a 50°C (preferibilmente in un intervallo da -10 a 25°C).

Una reazione preferita è schematizzata nello Schema 1 qui sotto illustrato:

Schema 1



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 o R'_3 non è Ar , R , R_1 , R_2 o R_3 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.

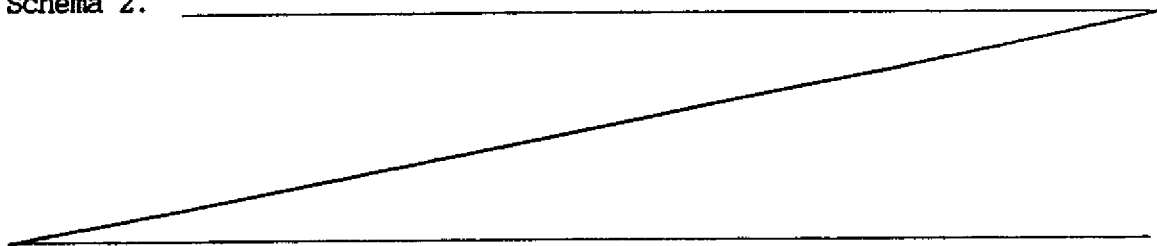
Opportunamente, nel composto di formula (Ib), le variabili Ar' , R' , R'_1 e R'_3 sono Ar , R , R_1 e R_3 rispettivamente oppure sono loro forme protette e R'_2 è un gruppo o un atomo che può essere convertito in una variabile R_2 con uno o più stadi.

Opportunamente R'_2 rappresenta OH o NH_2 .

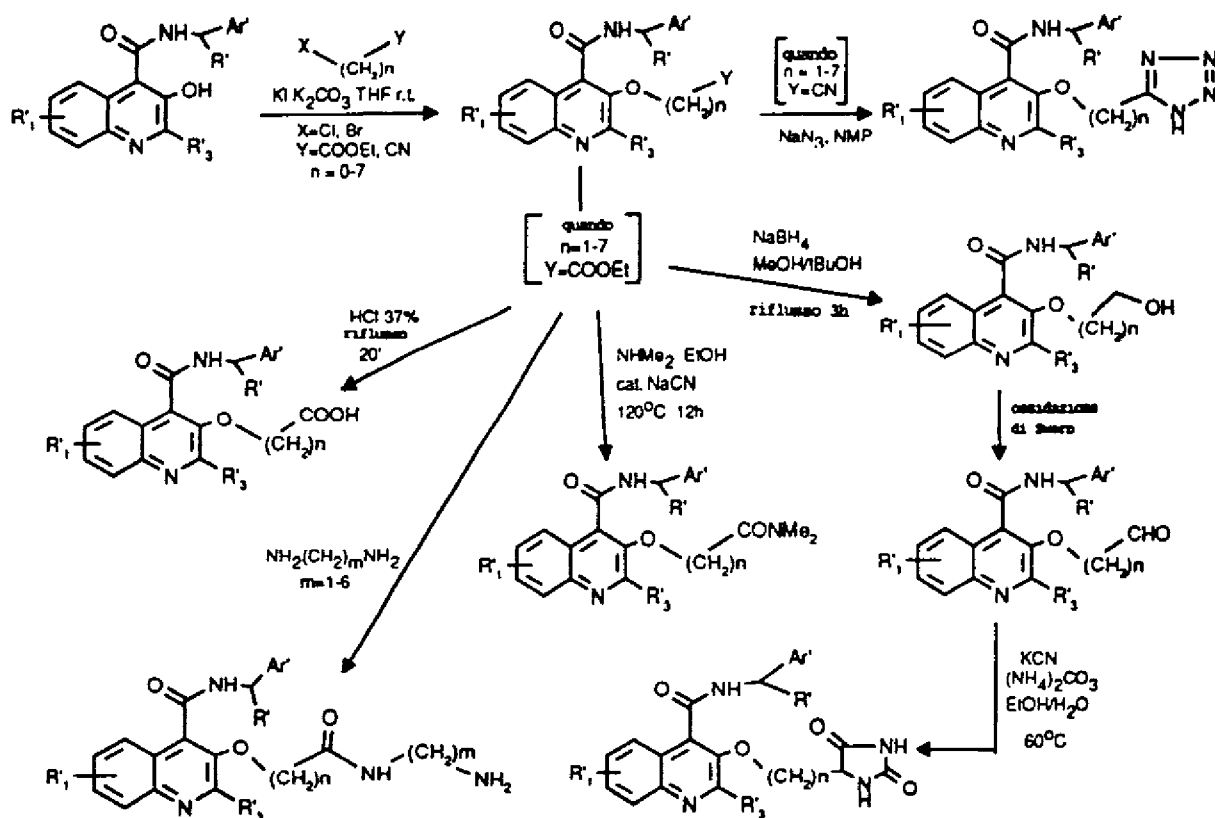
La conversione di un qualsiasi gruppo Ar' , R' , R'_1 o R'_3 in Ar , R , R_1 o R_3 che, come sopra indicato, sono generalmente forme protette di Ar , R , R_1 o R_3 , può essere effettuata usando condizioni convenzionali adatte come la procedura di deprotezione appropriata.

La conversione di qualsiasi gruppo R'_2 in R_2 può essere effettuata usando reagenti e condizioni convenzionali adatti:

Per esempio, quando R'_2 è OH , i composti di formula (Ib) possono essere convertiti nei composti di formula (I) come descritto nello Schema 2.



Schema 2



In particolare, quando R'_2 è OH, esso può essere alchilato con un alchilaloformiato oppure con un ω -alcoalestere o ω -alolalchilnitrile; per esempio, quando esso è alchilato con etilbromoacetato e K_2CO_3 in THF, si ottiene il 3-etossicarbonilmetossi derivato. Il residuo estereo risultante può essere idrolizzato successivamente per riflusso in HCl concentrato, oppure transamidato con ammoniaca, con un'ammina primaria o secondaria o con un α, ω -diamminoalcano in etanolo come solvente, a una temperatura che varia da 20° a $120^\circ C$, eventualmente in presenza di una quantità catalitica di NaCN (*J. Org. Chem.*, 1987, 52, 2033). Il sostituente 3-etossicarbonilalcossi può anche essere ridotto ad alcol con un boroidruro metallico selettivo, come $NaBH_4$ in t-BuOH/MeOH bollente (*Bull. Chem. Soc. Japan*, 1984, 57, 1948 e *Synth.*

Commun., 1982, 12, 463). Il residuo idrossi può poi essere ossidato alla corrispondente aldeide in condizioni standard di Swern, con ossalilcloruro/DMSO a -60°C in CH_2Cl_2 (*Tetrahedron*, 1978, 34, 1651). La trasformazione finale ad idantoina può essere ottenuta con KCN e carbonato d'ammonio in EtOH/ H_2O a 60°C .

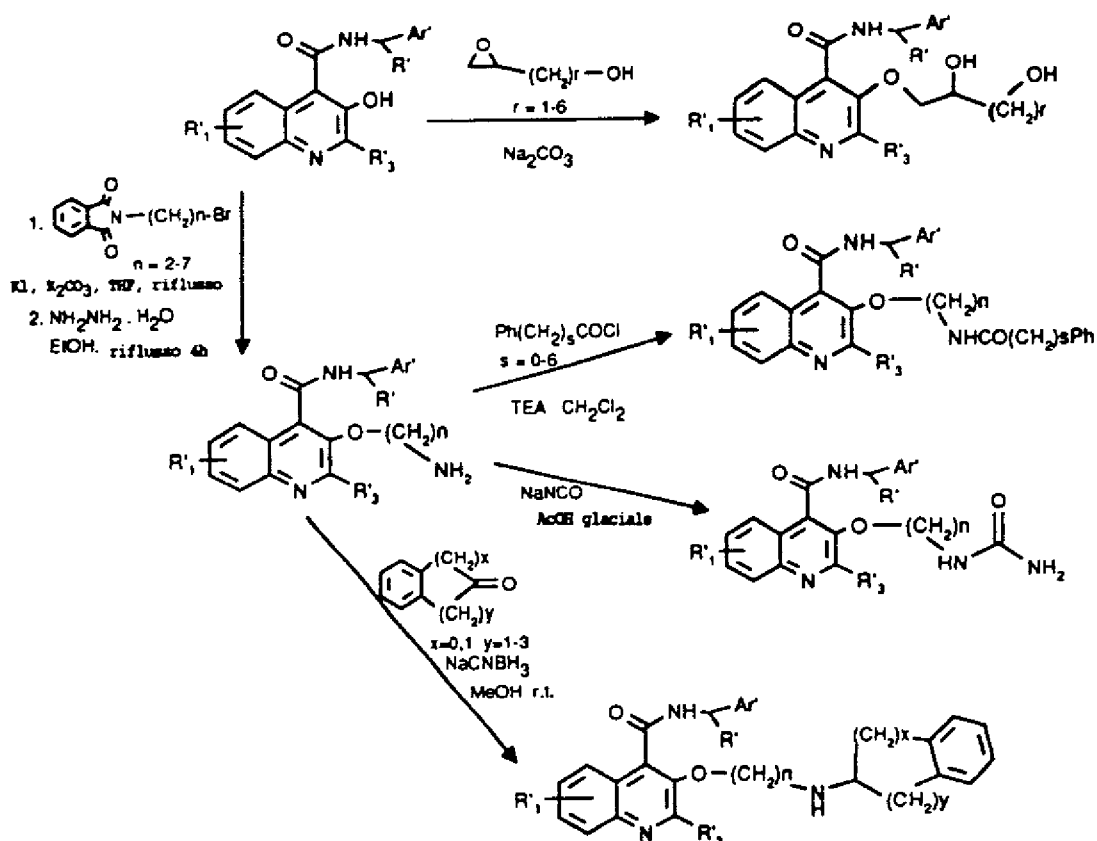
Il gruppo cianoalcoossi può essere convertito in un gruppo 5-tetrazolilalcoossi con sodioazide in N-metilpiperidone.

Nello Schema 3 il gruppo idrossi in posizione 3 dell'anello chinolinico ($\text{R}'_2 = \text{OH}$) può reagire con un ω -idrossialchilossirano, per esempio glicidolo, e carbonato di sodio per fornire il diolo corrispondente.

In un'altra via, $\text{R}'_2 = \text{OH}$ può essere convertito in un gruppo ω -amminoalcoossi per reazione con ω -bromoalchilftalimide e K_2CO_3 in THF bollente, per ottenere lo ftalimmidoalcoossi derivato, che a sua volta viene idrolizzato con idrazina idrata.

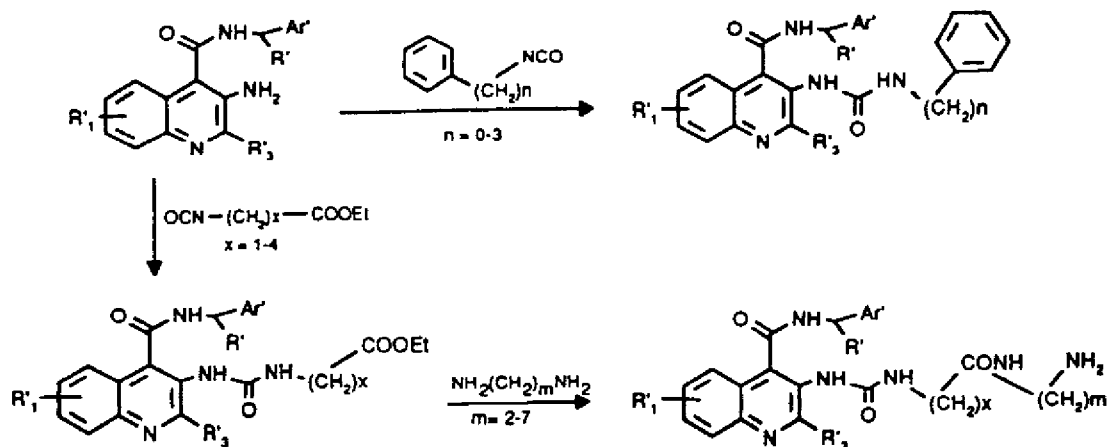
La funzione amminica del sostituito ω -amminoalcoossi risultante può poi essere acilata con un cloruro di un acido fenil(alchilico), come cloruro di benzoile, e TEA in CH_2Cl_2 oppure può essere sottoposta a una procedura di amminazione riducente con un chetone ciclico benzocondensato, per esempio 2-indanone, e NaCNBH_3 in metanolo a temperatura ambiente (*J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 2897). I composti ureidoalcoossi risultano dalla reazione con cianato di sodio in acido acetico glaciale a temperatura ambiente (*Organic Synthesis*, Coll. Vol. II, 79).

Schema 3



Quando R'_2 è NH_2 , i composti (Ib) possono essere convertiti in altri composti di formula (I) o (Ib) come descritto nello Schema 4.

Schema 4

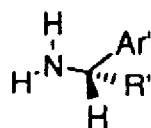


In particolare, quando R'_2 è NH_2 , il fenil(alchil)ureido derivato viene ottenuto per reazione con fenil(alchil)isocianato in

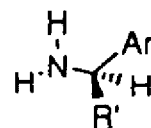
$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}/\text{CH}_3\text{CN}$ a 40°C . In modo simile, gli etossicarbonilalchilureido derivati sono sintetizzati dai corrispondenti etossicarbonilalchiliscianati in THF/DMF a 60°C . Il residuo estereo risultante può essere ulteriormente transamidato con un α,ω -diamminoalcano in mezzo alcolico, a una temperatura che varia da 20°C a 120°C .

Conversioni adatte di un composto di formula (I) in un altro composto di formula (I) comprendono le conversioni in cui un gruppo R, R_1 , R_2 o R_3 è convertito in un altro gruppo R, R_1 , R_2 o R_3 , rispettivamente, dette conversioni procedendo convenientemente attraverso gruppi Ar' , R' , R'_1 , R'_2 e R'_3 appropriati, usando una metodica convenzionale, per esempio i metodi descritti negli Schemi 2, 3 e 4 precedenti.

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):

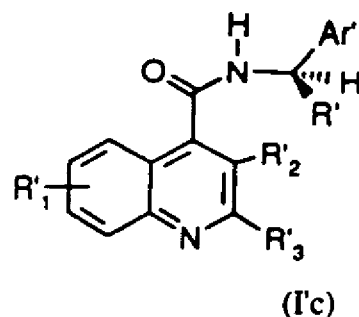
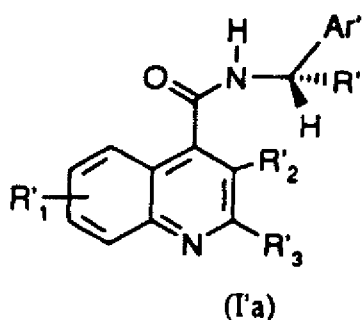


(IIIa)



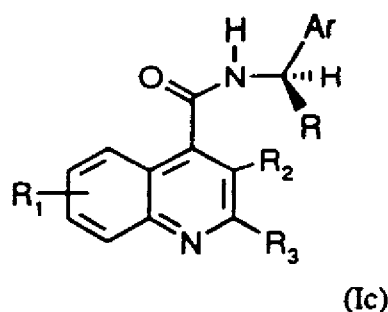
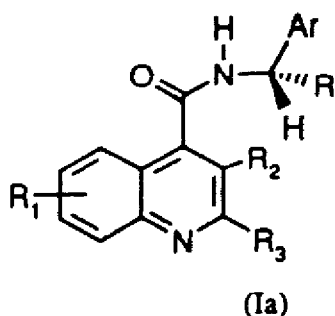
(IIIc)

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



in cui Ar', R', R'1, R'2 e R'3 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:



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

I composti di formula (II) in cui R2 è OH o NH2 e le forme protette di tali composti sono composti noti, oppure esse sono preparate secondo metodi usati per preparare i composti noti, per esempio l'acido 3-idrossi-2-fenil-4-chinolincarbossilico (R2 è OH, CAS = [485-92-2]) viene preparato in accordo con i metodi descritti nel brevetto US 2,776,290 (1957); e l'acido 3-ammino-2-fenil-4-chinolincarbossilico (R2 è NH2, CAS = [36735-26-9]) è preparato secondo i metodi descritti in Chemical Abstract 77:61769u (c.f. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* (1972), 4, 525-6).

Si comprenderà che in ognuna delle reazioni sopra menzionate qualunque gruppo attivato nella molecola substrato può essere protetto

secondo la prassi chimica tradizionale.

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

comprese, 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 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.

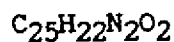
L'attività dei composti della presente invenzione, come leganti del recettore NK_3 , è determinata dalla loro capacità di inibire il legame dei leganti radiomarcanti del recettore NK_3 , $[^{125}I]$ -[Me-Phe⁷]-NKB o $[^3H]$ -Senktide, ai recettori NK_3 di cavia e umani (Renzetti et al., 1991, *Neuropeptide*, 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

DESCRIZIONE 1

(S)-N-(α -etilbenzil)-2-fenil-3-idrossichinolina-4-carbossammide

Si sospendono 2,49 g (9,4 mmoli) di acido 2-fenil-3-idrossichinol-4-carbossilico (CAS [485-89-2]) in 150 ml di una miscela 7/3 di THF/CH₃CN, si aggiungono 1,40 g (10,3 mmoli) di 1-idrossibenzotriazolo (HOBT) e si gocciolano 1,27 g (9,4 mmoli) di (S)- α -etilbenzilammina sciolti in 20 ml di CH₂Cl₂. Si lascia agitare a temperatura ambiente per 30 minuti poi si gocciolano 2,13 g (10,3 mmoli) di dicicloesilcarbodiimmide (DCC) sciolti in 20 ml di CH₂Cl₂. Si lascia a sè a temperatura ambiente per la notte. Si spegne la reazione con 20 ml di H₂O, si evapora a secco sotto vuoto, si riprende con AcOEt, si filtra via l'insolubile e si lava con H₂O, acido citrico (al 20%), sol. sat. di NaHCO₃ e sol. sat. di NaCl. Si anidrifca su Na₂SO₄, si filtra e il solvente viene evaporato a secco sotto vuoto. Il residuo viene purificato mediante cromatografia in gradiente su gel di silice (60-240 mesh) usando come eluente iniziale una miscela di esano/AcOEt 90:10 e come eluente finale una miscela esano/AcOEt 70:30. Si cristallizza da i-PrOH e si isolano 1,75 g del prodotto desiderato come solido bianco.



P.F. = 168-168.4°C

P.M. = 382,47

$[\alpha]_D^{20} = -28,5$ (c=0,5, MeOH)

Analisi elementare:	Calcolato	C, 78,51; H, 5,80; N, 7,33;
---------------------	-----------	-----------------------------

	Trovato	C, 78,49; H, 5,84; N, 7,26.
--	---------	-----------------------------

I.R. (KBr): 3370; 1625; 1525 cm⁻¹.

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ : 9,80 (s, 1H); 9,11 (d, 1H); 8,00-7,94 (m, 3H); 7,61-7,42 (m, 8H); 7,38 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,06 (dt, 1H); 1,82 (ddq, 2H); 0,97 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; sorgente 200 C; 70 V; 200 μA): 382 (M^+); 264; 247; 219.

DESCRIZIONE 2

(S)-N-(α -etilbenzil)-3-ammino-2-fenilchinolina-4-carbossammide

Si sciolgono 1,5 g (5,7 mmoli) di acido 3-ammino-2-fenilchinolin-4-carbossilico (CAS [36735-26-9]) in 140 ml di una miscela 7/3 di THF/ CH_3CN , si aggiungono 1,5 g (11,1 mmoli) di 1-idrossibenzotriazolo (HOBT) e si gocciolano 1,15 g (8,5 mmoli) di (S)- α -etilbenzilammina sciolti in 10 ml di CH_2Cl_2 . Si raffredda a 0°C poi si gocciolano 1,4 g (6,7 mmoli) di dicicloesilcarbodiimmide (DCC) sciolti in 10 ml di CH_2Cl_2 . Si lascia a 0°C per 30 minuti e poi a temperatura ambiente per la notte. Si evapora a secco sotto vuoto, si riprende con CH_2Cl_2 , si filtra via l'insolubile e si lava con H_2O , acido citrico (al 20%), sol. sat. di NaHCO_3 e sol. sat. di NaCl . La fase organica viene anidrificata su Na_2SO_4 , filtrata ed il solvente evaporato a secco sotto vuoto per ottenere 2,4 g di prodotto grezzo. Questo viene triturato con $i\text{-Pr}_2\text{O}$ e poi ricristallizzato con una miscela $i\text{-Pr}_2\text{O}/i\text{-PrOH}$ 10:1 per ottenere 1,7 g del prodotto desiderato.

$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$

P.F. = $153\text{--}155^\circ\text{C}$

P.M. = 381,48

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -68,0$ ($c=0,5$, MeOH)

Analisi elementare: Calcolato C, 78,71; H, 6,08; N, 11,01;

Trovato C, 78,45; H, 6,10; N, 10,96.

I.R. (KBr): 3490; 3380; 3260; 1630; 1600 cm^{-1} .

300 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ : 9,20 (d, 1H); 7,87 (m, 1H); 7,70 (d, 2H); 7,59-7,26 (m, 11H); 5,08 (dt, 1H); 4,80 (s br, 2H); 2,81 (dq, 2H); 0,95 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; sorgente 200 C; 70 V; 200 uA): 381 (M⁺); 352; 247; 219; 218.

DESCRIZIONE 3

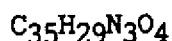
(S)-N-(α -etilbenzil)-2-fenil-3-(2-ftalimmidoetossi)chinolina-4-carbossammide

1,90 g (5,0 mmoli) di (S)-N-(α -etilbenzil)-2-fenil-3-idrossichinolina-4-carbossammide (composto della Descrizione 1) vengono sciolti in 20 ml di THF.

Si aggiungono 3,80 g (14,9 mmoli) di 2-ftalimmidoetil bromuro sciolti in 15 ml di THF, 2,00 g (14,5 mmoli) di K_2CO_3 e 0,25 g di KI; la sospensione viene lasciata in agitazione a temperatura ambiente per 2,5 ore e scaldata a riflusso per 2 ore.

Altri 1,90 g (7,4 mmoli) di 2-ftalimmidoetil bromuro ed ulteriore KI sono addizionati alla miscela che viene mantenuta a riflusso per altre 3,5 ore. Ancora si aggiungono 0,50 g (2,0 mmoli) di 2-ftalimmidoetil bromuro e tracce di KI, continuando la reazione a riflusso per 5 ore; dopo raffreddamento, i sali vengono filtrati via e la miscela di reazione viene evaporata a secco sotto vuoto; il residuo viene ripreso con CH_2Cl_2 e lavato con acqua; la fase organica viene anidrificata su Na_2SO_4 ed evaporata a secco a pressione ridotta.

Il residuo viene purificato mediante cromatografia flash su gel di silice (230-400 mesh), usando come eluente iniziale una miscela di esano/AcOEt 80:20 contenente lo 0,5% di NH_4OH (al 28%) e quindi una miscela esano/AcOEt 60:40 contenente anch'essa lo 0,5% di NH_4OH (al 28%). Il prodotto così ottenuto (2,60 g) viene stemperato in $i\text{-Pr}_2\text{O}$, dando luogo a 2,50 g del prodotto desiderato.



P.F. = 172-175°C

P.M. = 555,64

$[\alpha]_D^{20} = -16,3$ (c=0,5, MeOH)

I.R. (KBr): 3280; 3060; 2960; 1780; 1715; 1660; 1530 cm^{-1} .

300 MHz ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,27 (d, 1H); 8,03 (d, 1H); 7,92-7,84 (m, 4H); 7,78-7,69 (m, 3H); 7,60-7,53 (m, 2H); 7,46-7,38 (m, 4H); 7,27 (dd, 1H); 7,13-7,04 (m, 3H); 4,96 (dt, 1H); 3,92-3,78 (m, 2H); 3,72-3,55 (m, 2H); 1,78 (dq, 2H); 0,93 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; sorgente 180 C; 70 V; 200 uA): 555 (M^+), 526, 421, 174.

DESCRIZIONE 4

(S)-N-(α -etilbenzil)-3-(2-amminoetossi)-2-fenilchinolina-4-carbossammide

2,2 g (3,9 mmoli) di (S)-N-(α -etilbenzil)-2-fenil-3-(2-ftalimmi-doetossi)chinolina-4-carbossammide (composto della Descrizione 3) vengono sciolti in 150 ml di EtOH al 96%, si scalda all'ebollizione e si aggiungono 0,38 ml (7,8 mmoli) di idrazina idrata, quindi si lascia a riflusso per 4 ore.

Ulteriori 0,4 ml (8,2 mmoli), 0,2 ml (4,1 mmoli), 0,2 ml (4,1 mmoli), 0,4 ml (8,2 mmoli) e 0,4 ml (8,2 mmoli) di idrazina idrata

vengono aggiunti ogni dodici ore, mantenendo la miscela di reazione a riflusso.

Dopo raffreddamento, si evapora a secco sotto vuoto; si riprende con 20 ml d'acqua, si raffredda e si acidifica con 10 ml di HCl concentrato.

La miscela viene fatta bollire per un'ora e poi lasciata raffreddare; si filtra via la ftalilidrazide. La risultante fase acquosa viene lavata con AcOEt e basificata con NaOH 2N, quindi si estrae con AcOEt. La fase organica viene lavata con salamoia, anidrificata con Na₂SO₄, filtrata ed evaporata a secco sotto vuoto.

Il residuo viene purificato mediante cromatografia flash su gel di silice (230-400 mesh) eluendo con una miscela AcOEt/MeOH 96:4 contenente 1,2% di NH₄OH (al 28%), dando luogo a 1,2 g del prodotto desiderato.

C₂₇H₂₇N₃O₂

P.F. = 62-66°C

P.M. = 425.54

I.R. (KBr): .3360; 3250; 3060; 3020; 2960; 2920; 2870; 1640; 1540 cm⁻¹.

300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,45 (d, 1H); 8,09 (d, 1H); 8,00 (dd, 1H); 7,94 (s br, 3H); 7,76 (ddd, 1H); 7,65-7,51 (m, 4H); 7,48-7,40 (m, 3H); 7,31 (dd, 1H); 5,09 (dt, 1H); 3,83 (t, 2H); 2,72 (m, 2H); 1,93-1,80 (m, 2H); 0,99 (t, 3H).

MS (FAB POS; matrice tioglicerina; FAB gas Xe; 8 kV; sorgente 50): 426 (MH⁺).

ESEMPIO 1

(S)-N-(α-etilbenzil)-3-(etossicarbonilmetossi)-2-fenilchinolina-4-car-

bossammide

2,0 g (5,2 mmoli) di (S)-N-(α -etilbenzil)-2-fenil-3-idrossichinolina-4-carbossammide (composto della Descrizione 1) vengono sciolti, sotto flusso d'azoto e agitazione magnetica, in 20 ml di THF. Si aggiungono 2,0 g (14,5 mmoli) di K_2CO_3 , 0,87 ml (7,8 mmoli) di bromoacetato d'etile e 2 spatolate di KI e si lascia in agitazione magnetica a temperatura ambiente per 2 ore e 30 minuti.

Si filtra e si evapora a secco sotto vuoto; si riprende con acqua e si estrae con AcOEt; si anidrifica la fase organica con Na_2SO_4 , si filtra e il solvente viene evaporato a secco sotto vuoto per ottenere 3,3 g di olio denso giallo.

Quest'olio viene purificato mediante cromatografia flash su gel di silice (230-400 mesh) usando come eluente una miscela di esano/AcOEt 70:30 contenente lo 0,5% di NH_4OH (al 28%). Il solido purificato viene triturato con $i-Pr_2O/i-PrOH$, filtrato, lavato e seccato per ottenere 2,1 g del prodotto desiderato come solido bianco.



P.F. = 103-105°C

P.M. = 468,56

$[\alpha]_D^{20} = -42,5$ (c=0,5, MeOH)

Analisi elementare: Calcolato C, 74,34; H, 6,02; N, 5,98;

 Trovato C, 74,44; H, 6,01; N, 6,00.

I.R. (KBr): 3320-3140; 3100-3020; 2980-2920; 1758; 1630; 1550 cm^{-1} .

300 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ : 9,28 (d, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,05-7,98 (m, 2H); 7,80-7,71 (m, 1H); 7,60 (d, 2H); 7,55-7,48 (m, 3H); 7,43 (d, 2H);

7,35 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,06 (dt, 1H); 4,26 (ABq, 2H); 4,04 (q, 2H); 1,86-1,67 (m, 2H); 1,12 (t, 3H); 0,96 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; sorgente 180 C; 70 V; 200 uA): 468 (M⁺); 439; 334; 306; 278.

ESEMPIO 2

(S)-N-(α -etilbenzil)-3-(carbossimetossi)-2-fenilchinolina-4-carbossammide cloridrato

0,35 g (0,7 mmoli) di (S)-N-(α -etilbenzil)-3-(etossicarbonilmetossi)-2-fenilchinolina-4-carbossammide (composto dell'Esempio 1) vengono sciolti in 20 ml di HCl (37%) e si scalda a ricadere sotto agitazione magnetica per 20'. Si evapora a secco sotto vuoto e si tritura a caldo il solido ottenuto con AcOEt/*i*-Pr₂O per ottenere 0,17 g del prodotto desiderato come solido bianco.

C₂₇H₂₄N₂O₄.HCl

P.F. = 203-204°C

P.M. = 476,96

$[\alpha]_D^{20} = -30,2$ (c=0,5, MeOH)

Analisi elementare: Calcolato C, 67,99; H, 5,28; N, 5,87;

 Trovato C, 67,44; H, 5,29; N, 5,84.

I.R. (Nujol): 3280-3120; 3100-3000; 1740; 1670; 1635; 1545 cm⁻¹.

300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ : 9,30 (d, 1H); 8,11-8,01 (m, 3H); 7,80-7,71 (m, 1H); 7,59 (d, 2H); 7,56-7,48 (m, 3H); 7,44 (d, 2H); 7,36 (dd, 2H); 7,27 (dd, 1H); 5,07 (dt, 1H); 4,26 (ABq, 2H); 1,81 (dq, 2H); 0,97 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; sorgente 180 C; 70 V; 200 uA): 440 (M⁺); 411; 396; 306;

278.

ESEMPIO 3

(S)-N-(α -etilbenzil)-3-(amminocarbonilmetossi)-2-fenilchinolina-4-carbossammide

0,5 g (1,3 mmoli) di (S)-N-(α -etilbenzil)-2-fenil-3-idrossichinolina-4-carbossammide (composto della Descrizione 1) vengono sciolti, sotto flusso d'azoto e agitazione magnetica, in 5 ml di THF; si aggiungono 0,5 g (3,6 mmoli) di K_2CO_3 , 0,27 g (1,9 mmoli) di 2-bromoacetammide ed una spatolata di KI. Si lascia agitare a temperatura ambiente per una notte; si filtrano via i sali, si riprende con H_2O e si estrae con $AcOEt$; si lava la fase organica con sol. sat. di $NaCl$, la si secca su Na_2SO_4 , si filtra e il solvente viene evaporato a secco sotto vuoto. Il residuo viene triturato con esano e poi ricristallizzato con $EtOH$ per ottenere 0,29 g del prodotto desiderato come solido bianco.

$C_{27}H_{25}N_3O_3$

P.F. = 237-240°C

P.M. = 439,51

$[\alpha]_D^{20} = -35,9$ (c=0,5, MeOH)

Analisi elementare: Calcolato C, 73,78; H, 5,73; N, 9,56;

 Trovato C, 73,75; H, 5,75; N, 9,54.

I.R. (KBr): 3440; 3310; 3220; 3100-3020; 2980-2920; 1688; 1650; 1550 cm^{-1} .

300 MHz ^1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ : 9,30 (d, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,05-8,00 (m, 2H); 7,80-7,70 (m, 1H); 7,60 (d, 2H); 7,57-7,50 (m, 3H); 7,43 (d, 2H); 7,38 (dd, 2H); 7,37 (s br, 1H); 7,28 (dd, 1H); 7,12 (s br, 1H); 5,07

(dt, 1H); 4,03 (ABq, 2H); 1,81 (m, 2H); 0,80 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; sorgente 180 C; 70 V; 200 uA): 439 (M⁺); 410; 305; 277;
248.

ESEMPIO 4

(S)-N-(α -etilbenzil)-3-(dimetilamminocarbonilmetossi)-2-fenilchinolina-
4-carbossammide

0,6 g (1,3 mmoli) di (S)-N-(α -etilbenzil)-3-(etossicarbonilmetossi)-2-fenilchinolina-4-carbossammide (composto dell'Esempio 1) vengono sciolti in 30 ml di Me₂NH/EtOH (~28%); si aggiunge una spatolata di NaCN e si scalda in autoclave a 100°C (temperatura esterna) per 2 ore e poi a 120°C per 12 ore. Si evapora a secco sotto vuoto, si riprende con AcOEt e si lava con H₂O, acido citrico (20%), sol. sat. di NaHCO₃, sol. sat. di NaCl. Si anidrifica la fase organica su Na₂SO₄, si filtra e il solvente viene evaporato a secco sotto vuoto per ottenere 0,45 g di prodotto grezzo che viene purificato mediante cromatografia flash su gel di silice (230-400 mesh) usando come eluente una miscela di esano/AcOEt 50:50 contenente lo 0,5% di NH₄OH (al 28%). Il solido purificato viene triturato con Et₂O, filtrato, lavato e seccato per ottenere 80 mg del prodotto desiderato come solido bianco.

C₂₉H₂₉N₃O₃

P.F. = 86-88°C

P.M. = 467,57

[α]_D²⁰ = -41,2 (c=0,25, MeOH)

I.R. (KBr): 3240; 3060; 2980-2820; 1685; 1625; 1550 cm⁻¹.

300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ : 9,40 (d, 1H); 8,04 (m, 3H); 7,72 (ddd,

1H); 7,65-7,47 (m, 5H); 7,44 (d, 2H); 7,26 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,05 (dt, 1H); 4,43 (ABq, 2H); 2,70 (s, 3H); 2,50 (s, 3H); 1,80 (m, 2H); 0,94 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; sorgente 180 C; 70 V; 200 uA): 467 (M+); 438; 333; 305; 262.

ESEMPIO 5

(S)-N-(α -etilbenzil)-3-(etossicarbonilossi)-2-fenilchinolina-4-carbossammide

0,5 g (1,3 mmoli) di (S)-N-(α -etilbenzil)-2-fenil-3-idrossichinolina-4-carbossammide (composto della Descrizione 1) vengono sciolti in 10 ml di piridina; 0,5 ml (5,2 mmoli) di cloroformiato d'etile vengono aggiunti lentamente, quindi si scalda a riflusso sotto agitazione magnetica per 8 ore. Si lascia a sè a temperatura ambiente per la notte, si aggiungono 1,0 ml (10,4 mmoli) di cloroformiato d'etile e si scalda a riflusso per 4 ore. Si azeotropa la piridina con toluene, si riprende con CH_2Cl_2 , si lava con H_2O , si secca la fase organica con Na_2SO_4 , si filtra e il solvente viene evaporato a secco sotto vuoto. Il residuo viene triturato a caldo con $i\text{-Pr}_2\text{O}$ per fornire, dopo filtrazione, 0,25 g del prodotto desiderato come solido giallino.

$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$

P.F. = 119-121°C

P.M. = 454,53

$[\alpha]_D^{20} = -57,8$ (c=0,25, MeOH)

I.R. (Nujol): 3280; 1765; 1645; 1550 cm^{-1} .

300 MHz ^1H -NMR (DMSO-d_6): δ : 9,30 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 7,89-7,77 (m,

3H); 7,70 (m, 2H); 7,59-7,49 (m, 3H); 7,42 (d, 2H); 7,33 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,05 (dt, 1H); 3,93 (q, 2H); 1,78 (m, 2H); 0,97 (t, 1H); 0,95 (t, 1H).

MS (EI; TSQ 700; sorgente 180 C; 70 V; 200 uA): 454 (M⁺); 425; 382; 320; 247; 219.

ESEMPIO 6

(S)-N-(α -etilbenzil)-3-(3-fenilureido)-2-fenilchinolina-4-carbossammide

1,5 g (3,9 mmoli) di (S)-N-(α -etilbenzil)-3-ammino-2-fenilchinolina-4-carbossammide (composto della Descrizione 2) vengono sciolti in una miscela di 30 ml di CH₂Cl₂ anidro, 10 ml di THF anidro e 10 ml di CH₃CN; si aggiungono 0,47 ml (4,3 mmoli) di fenilisocianato, sciolti in 10 ml di CH₂Cl₂, e la miscela di reazione viene scaldata a 40°C per 4 ore.

Dopo raffreddamento, il precipitato viene raccolto per filtrazione e lavato con CH₂Cl₂. Si ottengono 0,9 g del prodotto desiderato.

C₃₂H₂₈N₄O₂

P.F. = 257-258°C

P.M. = 500,61

$[\alpha]_D^{20} = -64,6$ (c = 0,25, DMF)

I.R. (KBr): 3250; 3060; 2960; 1680; 1630; 1600; 1550 cm⁻¹.

300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ : 9,06 (d, 1H); 8,71 (s br, 1H); 8,13-8,05 (m, 2H); 7,83-7,69 (m, 4H); 7,62 (dd, 1H); 7,48-7,35 (m, 5H); 7,23-7,10 (m, 7H); 6,91 (m, 1H).

MS (FAB POS; matrice tioglicerina; FAB gas Xe; 8 kV; sorgente 50): 501 (MH⁺).

ESEMPIO 7

(S)-N-(α -etilbenzil)-3-(3-etossicarbonilmetilureido)-2-fenilchinolina-4-carbossammide

2,0 g (5,2 mmoli) di (S)-N-(α -etilbenzil)-3-ammino-2-fenilchinolina-4-carbossammide (composto della Descrizione 2) vengono sciolti in una miscela di 10 ml di THF anidro e 5 ml di DMF; si aggiungono 1,71 ml (15,2 mmoli) di etossicarbonilmetil isocianato e la miscela di reazione viene scaldata a 60°C per 3 giorni; 1,0 ml (10,3 mmoli) di etossicarbonilmetil isocianato vengono ulteriormente aggiunti e la sospensione viene scaldata a 60°C per altri 2 giorni.

Dopo raffreddamento della miscela di reazione, il precipitato viene raccolto per filtrazione e lavato con CH₂Cl₂. Si ottengono 0,8 g di polvere bianca. Il prodotto grezzo viene ricristallizzato prima da toluene contenente tracce di EtOH e poi da EtOH contenente tracce di H₂O per ottenere 0,45 g del prodotto desiderato.

C₃₀H₃₀N₄O₄

P.F. = 237-238°C

P.M. = 510,60

$[\alpha]_D^{20} = -45$ (c = 0,1, DMF)

I.R. (KBr): 3360; 3310; 3250; 3060; 2960; 1740; 1655; 1560 cm⁻¹.

300 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ : 8,83 (d, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,80-7,70 (m, 3H); 7,66-7,54 (m, 2H); 7,50-7,23 (m, 8H); 6,60 (t br, 1H); 5,00 (dt, 1H); 4,09 (q, 2H); 3,66 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,19 (t, 3H); 0,90 (t, 3H).

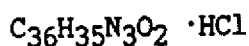
MS (EI; TSQ 700; sorgente 180 C; 70 V; 200 uA): 510 (M⁺); 407; 290.

ESEMPIO 8

(S)-N-(α -etilbenzil)-2-fenil-3-[2-(2-indanilammino)etossi]chinolina-4-carbossammide cloridrato

1,0 g (2,3 mmoli) di (S)-N-(α -etilbenzil)-3-(2-amminoetossi)-2-fenilchinolina-4-carbossammide (composto della Descrizione 4) vengono sciolti, sotto flusso d'azoto e agitazione magnetica, in 15 ml di MeOH. Si aggiungono 0,47 g (3,5 mmoli) di 2-indanone ed una spatolata di setacci molecolari triturati e si lascia agitare a temperatura ambiente per 30 minuti. Si aggiungono a spatolate, in 30 minuti, 0,15 g (2,3 mmoli) di NaCNEH_3 e si lascia agitare a t.a. per una notte.

Si spegne con 20 ml di NaOH 2N e, dopo aver lasciato agitare a t.a. per 20 minuti, si evapora a secco sotto vuoto. Il residuo viene ripreso con NaOH 2N ed estratto con CH_2Cl_2 ; si lava la fase organica con sol. sat. di NaCl e la si estrae con acido citrico (20%). Si basifica la fase acquosa acida con NaOH conc. e la si estrae con AcOEt; la fase organica viene lavata più volte con sol. sat. di NaCl, anidrificata su Na_2SO_4 , filtrata ed evaporata a secco sotto vuoto per ottenere 1,0 g del prodotto desiderato come base libera. Questo viene sciolto in AcOEt e la soluzione viene acidificata con HCl/ Et_2O per ottenere 0,84 g del cloridrato corrispondente che, ricristallizzato da acetone/ EtOH , fornisce 0,49 g del prodotto desiderato come solido bianco.



P.F. = 156-160°C

P.M. = 578,16

$[\alpha]_D^{20} = -11,0$ (c=0,5, MeOH)

I.R. (KBr): 3700-3250; 3240-3100; 3080-2900; 2850-2000; 1670-1630; 1550 cm^{-1} .

300 MHz ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ : 9,52 (d, 1H); 9,40 (s br, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,97 (dd, 2H); 7,81-7,73 (m, 1H); 7,65-7,19 (m, 14H); 5,05 (dt, 1H); 3,98 (m, 2H); 3,69 (m, 1H); 3,18-3,06 (m, 2H); 3,02-2,80 (m, 4 H); 1,94-1,74 (m, 2H); 0,96 (t, 3H).

MS (FAB POS; matrice tioglicerina; FAB gas Xe; 8 kV; sorgente 50 C): 542 (MH⁺).

ESEMPIO 9

(S)-N-(α -etilbenzil)-3-(2-benzoilamminoetossi)-2-fenilchinolina-4-carbossammide

0,95 g (2,2 mmoli) di (S)-N-(α -etilbenzil)-3-(2-amminoetossi)-2-fenilchinolina-4-carbossammide (composto della Descrizione 4) vengono sciolti, sotto flusso d'azoto e agitazione magnetica, in 12 ml di CH_2Cl_2 anidro; si aggiungono 0,37 ml (2,6 mmoli) di TEA, si raffredda a 0°C e si gocciolano 0,3 ml (2,6 mmoli) di benzoil cloruro sciolti in 3 ml CH_2Cl_2 anidro.

Terminato il gocciolamento si mantiene per 30 minuti a 0°C e poi si lascia rinvenire a temperatura ambiente. Si lascia a sè a temperatura ambiente per una notte. Si evapora a secco sotto vuoto, si riprende con CH_2Cl_2 , si lava con H_2O , acido citrico (20%), sol. sat. di NaHCO_3 , sol. sat. di NaCl ; si anidrifica su Na_2SO_4 , si filtra e il solvente viene evaporato a secco sotto vuoto. Il residuo, triturato a caldo con $i\text{-Pr}_2\text{O}/i\text{-PrOH}$, fornisce 0,8 g di prodotto desiderato come solido bianco.

$\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$

P.F. = 157-160°C

P.M. = 529,64

$[\alpha]_D^{20} = -27,3$ (c=0,5, MeOH)

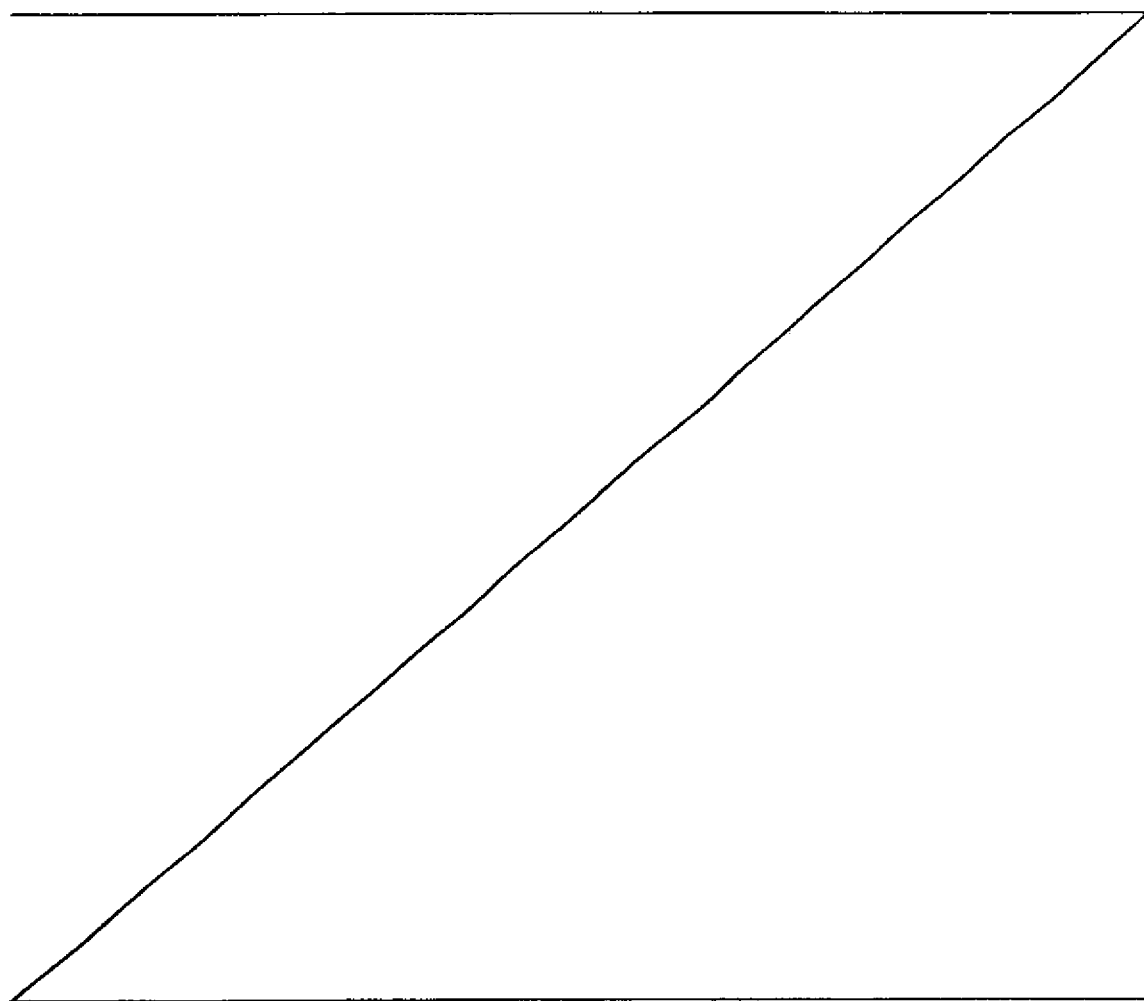
Analisi elementare: Calcolato C, 77,10; H, 5,90; N, 7,93;

 Trovato C, 76,92; H, 5,88; N, 7,88.

I.R. (KBr): 3300; 3240; 3100-3020; 2980-2920; 1632; 1545 cm^{-1} .

300 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ : 9,31 (d, 1H); 8,32 (t, 1H); 8,05 (d, 1H);
7,90 (m, 2H); 7,79-7,69 (m, 3H); 7,60-7,33 (m, 12H); 7,29 (dd, 1H); 5,05
(dt, 1H); 3,80 (m, 2H); 3,42-3,29 (m, 1H); 3,25-3,15 (m, 1H); 1,89-1,72
(m, 2H); 0,93 (t, 3H).

MS (EI; TSQ 700; sorgente 180 C; 10 V; 200 μA): 529 (M^+); 382; 148.



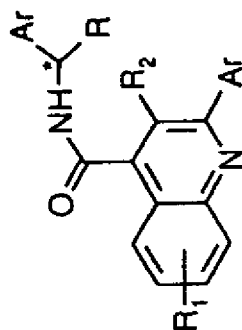


TABELLA I

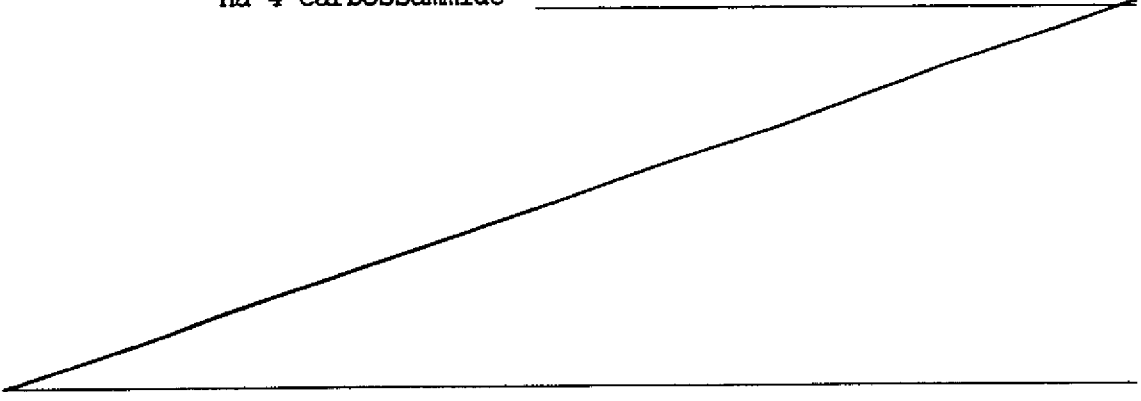
Es.	Ar	R	R ₁	R ₂	*	Formula Molecolare	Punto di Fusione, °C	[α] _D ²⁰ c=0.5 MeOH
1	Ph	Et	H	OCH ₂ CO ₂ Et	(S)	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₄	103-105	-42.5
2	Ph	Et	H	OCH ₂ CO ₂ H	(S)	C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₄	203-204	-30.2
3	Ph	Et	H	OCH ₂ CONH ₂	(S)	HCl C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₃	237-240	-35.9
4	Ph	Et	H	OCH ₂ CONMe ₂	(S)	C ₂₉ H ₂₉ N ₃ O ₃	86-88	-41.2
5	Ph	Et	H	OCO ₂ Et	(S)	C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₄	119-121	-57.8 ^a
6	Ph	Et	H	NHCONHPh	(S)	C ₃₂ H ₂₈ N ₄ O ₂	257-258	-64.6 ^b
7	Ph	Et	H	NHCONHCH ₂ CO ₂ Et	(S)	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₄	237-238	-45.0 ^c
8	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NH-(2-indanil)	(S)	C ₃₆ H ₃₅ N ₃ O ₂ · HCl	156-160	-11.0
9	Ph	Et	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOPh	(S)	C ₃₄ H ₃₁ N ₃ O ₃	157-160	-27.3

a: C = 0.25, MeOH; b: C = 0.25, DMF; c: C = 0.1, DMF

Tabella 2

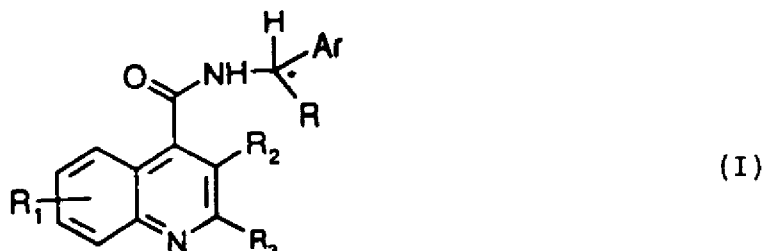
I seguenti composti sono stati preparati usando le metodiche precedentemente descritte:

Esempio No.	Composto
10	(S)-N-(α -etilbenzil)-3-(3-carbossipropossi)-2-fenilchinolina-4-carbossammide
11	(S)-N-(α -etilbenzil)-3-[(5-tetrazolil)metossi]-2-fenilchinolina-4-carbossammide
12	(S)-N-(α -etilbenzil)-3-(2-ureidoetossi)-2-fenilchinolina-4-carbossammide
13	(S)-N-(α -etilbenzil)-3-(2,3-diidrossipropossi)-2-fenilchinolina-4-carbossammide
14	(S)-N-(α -etilbenzil)-3-[(2,4-diosso-5-imidazolidinil)metossi]-2-fenilchinolina-4-carbossammide
15	(S)-N-(α -etilbenzil)-3-[3-(2-amminoetil)amminocarbonilmetil]ureido-2-fenilchinolina-4-carbossammide
16	(S)-N-(α -etilbenzil)-3-[(2-amminoetil)amminocarbonil]metossi-2-fenilchinolina-4-carbossammide
17	(S)-N-(α -etilbenzil)-3-(3-benzil)ureido-2-fenilchinolina-4-carbossammide



RIVENDICAZIONI

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



nella quale

Ar è un fenile, naftile o gruppo C₅₋₇-cicloalcadienile, eventualmente sostituiti, oppure un gruppo eterociclico aromatico ad anello singolo o fuso, eventualmente sostituito, contenente da 5 a 12 atomi d'anello e comprendente sino a quattro eteroatomi nell'anello o in ciascun anello, scelti fra S, O o N;

R è C₁₋₆-alchile, C₃₋₇-cicloalchile, C₃₋₇-cicloalchilalchile, fenile, o fenil C₁₋₆-alchile eventualmente sostituito, 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,

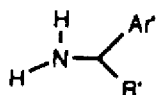
solfoammido, C_{1-6} -alcossicarbonile, trifluorometile, acilossi, ftalimido, ammino o mono- e di- C_{1-6} -alchilammino;

R_2 rappresenta un residuo $-O-(CH_2)_n-X$ in cui X è alchile eventualmente sostituito con uno o due gruppi scelti fra idrossi e ammino; carbossi, C_{1-6} -alcossicarbonile, amminocarbonile, mono- o di- C_{1-6} -alchilamminocarbonile, ammino- C_{1-6} -alchilamminocarbonile o mono- o di- C_{1-6} -alchilammino- C_{1-6} -alchilamminocarbonile; oppure X è un gruppo $-NX_1X_2$ in cui X_1 e X_2 , ciascuno indipendentemente, rappresentano idrogeno, alchilcarbonile, arilcarbonile, amminocarbonile, mono- o di- C_{1-6} -alchilamminocarbonile o un gruppo cicloalchile a 5 o 6 membri, detto gruppo essendo eventualmente fuso a un anello benzenico; oppure X è un gruppo eterociclico ad anello singolo o fuso C-legato, l'eventuale anello essendo saturo o insaturo e consistendo di 5 o 6 atomi di carbonio d'anello, detti atomi d'anello comprendendo 1 o 2 atomi di azoto ed eventualmente 1 o 2 eteroatomi addizionali scelti tra O o N e in cui uno o due atomi di carbonio dell'anello saturo recano eventualmente un sostituyente oxo; e n è zero o un numero intero nell'intervallo da 1 a 7, purché quando X è un gruppo $-NX_1X_2$, n sia soltanto un numero intero nell'intervallo da 2 a 7; oppure R_2 rappresenta un residuo $-NH-CO-NHY$ in cui Y rappresenta C_{1-6} -alchile, arile, aril- C_{1-3} -alchile, un residuo $-(CH_2)_p-X_3$ in cui p è un numero intero nell'intervallo da 1 a 4 e X_3 è carbossi, C_{1-6} -alcossicarbonile, o un residuo $-CO-NH-(CH_2)_q-NX_4X_5$ in cui q è un numero intero nell'intervallo da 2 a 4 e X_4 e X_5 , ciascuno indipendentemente, rappresentano idrogeno, C_{1-6} -

alchile o C₁₋₆-alchilcarbonile;

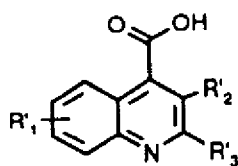
R₃ è C₁₋₆-alchile ramificato o lineare, C₃₋₇-cicloalchile, C₄₋₇-cicloalchilalchile, arile eventualmente sostituito, oppure un gruppo eterociclico ad anello singolo o fuso, eventualmente sostituito, avente carattere aromatico, contenente da 5 a 12 atomi d'anello e comprendente sino a quattro eteroatomi nell'anello o in ciascun anello, scelti fra S, O o N.

2. 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 (III):



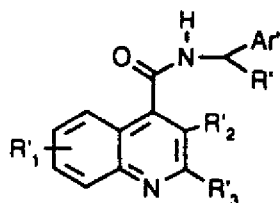
(III)

in cui R' e Ar' sono R e Ar come definiti per la formula (I), o un gruppo o atomo convertibile in R e Ar rispettivamente, con un composto di formula (II) o un suo derivato attivato:



(II)

in cui R'₁, R'₂ e R'₃ sono R₁, R₂ e R₃ rispettivamente come definiti in relazione alla formula (I) o un gruppo convertibile in R₁, R₂ e R₃ così da formare un composto di formula (Ib)



(Ib)

in cui Ar', R', R'₁, R'₂ e R'₃ sono come definiti sopra, ed eventual-

mente la successiva realizzazione di uno o più dei seguenti stadi:

- (i) conversione di uno qualsiasi di Ar' , R' , R'_1 , R'_2 e R'_3 in Ar , R , R_1 , R_2 o R_3 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.

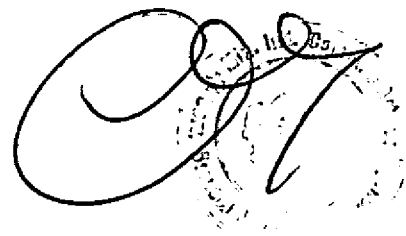
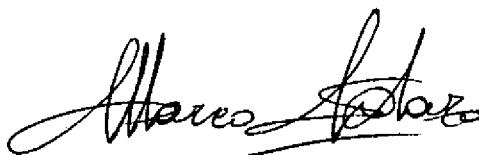
3. Composizione farmaceutica comprendente un composto di formula (I), o un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile, e un veicolo farmaceuticamente accettabile.

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

5. 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, 24 novembre 1995

Il Mandatario
(Spadaro Marco)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.



legame specifico di [^{125} I]-[Me-Phe⁷]-NKB e [^{3} H]-Senktide al recettore NK₃ in condizioni di equilibrio (IC₅₀).

Le prove di legame forniscono per ogni composto saggiato 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 NK₃-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 la concentrazione del muscolo sfintere dell'iride isolata del coniglio (Hall et al., 1991, *Eur. J. Pharmacol.*, 199, 9-14) e la mobilitazione di Ca⁺⁺ mediata da recettori NK₃ 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 due 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 mobilitazione del Ca⁺⁺ indotta dall'agonista NKB. 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 della neurochinina-3 (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 tachikina, 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 del recettore NK_3 nella mediazione degli effetti agonisti in questo tessuto.

Le seguenti Descrizioni illustrano la preparazione degli intermedi, mentre gli Esempi illustrano la preparazione dei composti della presente invenzione. I composti degli Esempi sono riassunti in Tabella 1 e in Tabella 2 seguenti.

