



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

DOMANDA NUMERO	101998900698669
Data Deposito	18/08/1998
Data Pubblicazione	18/02/2000

Priorità	60/056.001
Nazione Priorità	US
Data Deposito Priorità	

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

DERIVATI DI AMMINE CICLICHE CHE SONO ANTAGONISTI DI RECETTORI CCR-3,
COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE CHE LI CONTENGONO, METODI PER IL LORO IMPIEGO E
METODI PER LA PREPARAZIONE DI QUESTI COMPOSTI.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE INDUSTRIALE

a nome: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

di nazionalità: svizzera

MI 98 A 1902

con sede a: BASILEA (Svizzera)

18 AGO. 1998

La presente invenzione riguarda certi derivati di ammine cicliche che sono antagonisti di recettori CCR-3, composizioni farmaceutiche che li contengono, metodi per il loro impiego e metodi per la preparazione di questi composti.

La eosinofilia di tessuti è una caratteristica di numerose condizioni patologiche, per esempio asma, rinite, eczema, malattie intestinali infiammatorie e infezioni provocate da parassiti (vedi Bousquet, J. et al., *N. Eng. J. Med.* 323: 1033-1039 (1990) e Kay, A.B. e Corrigan, C.J. *Br. Med. Bull.* 48:51-64 (1992)). Nell'asma, un accumulo e una attivazione di eosinofili sono associati con un danno all'epitelio bronchiale e con una risposta eccessiva nei confronti di mediatori costrittori. E' noto che chemochine, per esempio RANTES, eotaxina, MCP-2, MCP-3 e MCP-4, attivano eosinofili (vedi Baggiolini, M. e Dahinden, C.A. *Immunol. Today*, 15:127-133 (1994), Rot, A.M. et al., *J. Exp. Med.* 176, 1489-1495 (1992) e Ponath, P.D. et al., *J. Clin. Invest.*, Vol. 97, #3, 604-612

(1996)). Tuttavia, diversamente da RANTES e da MCP-3 che inoltre provocano la migrazione di altri tipi di cellule di leucociti, la eotaxina è selettivamente chemiotattica per gli eosinofili (vedi Griffith-Johnson, D.A. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 197:1167 (1993) e Jose, P.J. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 207, 788 (1994)). Si è osservato uno specifico accumulo di eosinofili in corrispondenza del sito di somministrazione della eotaxina mediante iniezione intradermica oppure intraperitoneale oppure mediante inalazione di aerosol (vedi Griffith-Johnson, D.A. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 197:1167 (1993); Jose, P.J. et al., *J. Exp. Med.* 179, 881-887 (1994); Rothenberg, M.E. et al., *J. Exp. Med.* 181, 1211 (1995) e Ponath, P.D. *J. Clin. Invest.*, Vol. 97, #3, 604-612 (1996)).

Il recettore CCR-3 è stato identificato come il principale recettore della chemochina che gli eosinofili usano per la loro risposta nei confronti della eotaxina, di RANTES e di MCP-3. Esso viene espresso prevalentemente sulla superficie di eosinofili ed è altamente selettivo per la eotaxina. Quando viene transfettato in una linea di pre- β -linfomi del topo, il recettore CCR-3 si lega alla eotaxina, a RANTES e a MCP-3 e conferisce risposte

chemiotattiche su queste cellule rispetto a questo chemochine (vedi Ponath, P.D. et al., *J. Exp. Med.* 183, 2437-2448 (1996)).

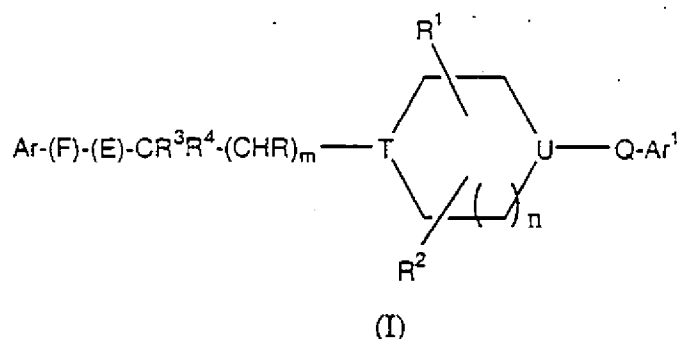
Recentemente, alcuni studi hanno indicato che un pretrattamento di eosinofili con un anti-CCR-3 mAb inibisce completamente la chemotassi eosinofila a eotaxina, RANTES e MCP-3 (vedi Heath, H, et al., *J. Clin. Invest.*, Vol. 99, #2, 178-184 (1997)) indicando così che gli antagonisti CCR-3 sono utili per il trattamento di malattie infiammatorie provocate da eosinofili.

Si sono usati glucocorticoidi, per esempio desametasone, metprednisolone e idrocortisone per il trattamento di molte malattie correlate con eosinofili, ivi compresa l'asma bronchiale (R.P. Schleimer et al., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 141, 559 (1990)). Si ritiene che i glucocorticoidi inibiscano la sopravvivenza di eosinofili favorita da IL-5, IL-3 in queste malattie. Tuttavia, un prolungato uso di glucocorticoidi può portare ad effetti collaterali, per esempio glaucoma, osteoporosi e ritardo nella crescita in certi pazienti (vedi Hanania, N.A. et al., *J. Allergy and Clin. Immunol.*, Vol. 96, 571-579 (1995) e Saha, M.T. et al., *Acta Paediatrica*, Vol. 86, #2, 138-142 (1997)). Pertanto, è desiderabile

avere un mezzo alternativo per il trattamento di malattie correlate con eosinofili senza che si abbiano questi indesiderabili effetti collaterali.

La presente invenzione mette a disposizione un mezzo per combattere malattie provocate da eosinofili, per esempio asma.

In un primo aspetto, la presente invenzione mette a disposizione composti scelti dal gruppo di composti rappresentati dalla formula (I):



in cui:

T ed U sono entrambi azoto; oppure uno di T ed U è azoto e l'altro è carbonio;

R^1 e R^2 , indipendentemente l'uno dall'altro, sono idrogeno oppure alchile;

n è un numero intero compreso tra 0 e 2, purchè, quando n è 0, T oppure U sia carbonio;

m è un numero intero compreso tra 0 e 3;

Ar e Ar^1 , indipendentemente l'uno dall'altro, sono arile oppure eteroarile;

F è alchilene, alchenilene oppure un legame, purchè, quando T ed U sono azoto e F è alchilene, allora R^4 non sia arile.

Ciascun R, indipendentemente, è idrogeno oppure alchile, oppure R insieme con R^3 oppure insieme con R^4 e con gli atomi ai quali essi sono collegati, forma un carbociclo oppure un eterociclo;

R^3 e R^4 , indipendentemente l'uno dall'altro, sono scelti da:

(i) idrogeno, alchile, alchenile, alogenoalchile, cicloalchile, cicloalchilalchile, eteroarile, eteroaralchile, eterociclile, eterociclilalchile, eteroalchile, gruppo ciano oppure $-(\text{alchilene})-\text{C}(\text{O})-\text{Z}$, in cui Z è alchile, alogenoalchile, alcossi, alogenoalchilossi, ossidrile, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, arile, aralchile, arilossi, aralchilossi, eteroarile, eteroarilossi oppure eteroaralchilossi, purchè entrambi R^3 e R^4 non siano idrogeno; oppure

(ii) R^3 e R^4 , insieme con l'atomo di carbonio al quale sono collegati, formano un carbociclo oppure un eterociclo;

E è $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ oppure $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$, in cui:

R^5 è:

(i) idrogeno, alchile, acile, alogenoalchile, cicloalchile, cicloalchilalchile, arile, aralchile, aralchenile, eteroarile, eteroaralchile, eterociclilalchile, eteroalchile oppure $-(alchilene)-C(O)-Z$, in cui Z è alchile, alogenoalchile, alcossi, alogenoalchilossi, ossidrile, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, arile, aralchile, arilossi, aralchilossi, eteroarile, eteroarilossi oppure eteroaralchilossi; oppure

(ii) R^5 insieme con R^3 oppure con R^4 e con gli atomi ai quali sono collegati forma un gruppo eterocicloamminico; e

R^6 è idrogeno, alchile, acile, alogenoalchile, cicloalchile, cicloalchilalchile, arile, aralchile, aralchenile, eteroarile, eteroaralchile, eterociclilalchile, eteroalchile oppure $-(alchilene)-C(O)-Z$, in cui Z è alchile, alogenoalchile, alcossi, alogenoalchilossi, ossidrile, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, arile, aralchile, arilossi, aralchilossi, eteroarile, eteroarilossi oppure eteroaralchilossi,

purchè, quando T è azoto ed E è $-C(O)N(R^5)-$, $-SO_2N(R^5)-$, $-N(R^6)C(O)N(R^5)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^5)-$ oppure $-N(R^6)C(S)N(R^5)-$, allora $m > 0$; Q è $-R^7-W-R^8-$, in cui:

R^7 è una catena alchilenica avente da 1 a 6 atomi di carbonio compreso;

R^8 è un legame oppure una catena alchilenica avente da 0 a 4 atomi di carbonio compreso;

W è un legame oppure un gruppo scelto da $-C(O)-$, $-NR^9-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-C(O)N(R^9)-$, $-N(R^9)C(O)-$, $-N(R^9)SO_2-$, $-SO_2N(R^9)-$, $-N(R^9)C(O)N(R^9)-$, $-N(R^9)SO_2N(R^9)-$ oppure $-N(R^9)C(S)N(R^9)-$, in cui:

R^9 è idrogeno, alchile, acile, alogenoalchile, cicloalchile, cicloalchilalchile, arile, aralchile, aralchenile, eteroarile, eteroaralchile, eterocicloalchile, eteroalchile oppure $-(alchilene)-C(O)-Z$, in cui Z è alchile, alogenoalchile, alcossi, alogenoalchilossi, ossidrile, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, arile, aralchile, arilossi, aralchilossi, eteroarile, eteroarilossi oppure eteroaralchilossi, purchè, quando T è azoto ed U è carbonio, allora W non sia $-C(O)N(R^9)-$, e pro-farmaci, singoli isomeri, miscele di isomeri e loro sali farmaceuticamente accettabili.

In un secondo aspetto, la presente invenzione mette a disposizione composizioni farmaceutiche che contengono una quantità terapeuticamente efficace di un composto di formula (I) oppure di un suo sale

farmaceuticamente accettabile e di un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

In un terzo aspetto, la presente invenzione mette a disposizione un metodo per il trattamento di una malattia in un mammifero trattabile mediante somministrazione di un antagonista di un recettore CCR-3, che consiste nel somministrare una quantità terapeuticamente efficace di un composto di formula (I) oppure di un suo sale farmaceuticamente accettabile. Tra gli stati di malattia sono compresi malattie respiratorie, per esempio asma.

A meno che non venga diversamente indicato, i termini che seguono, usati nella descrizione e nelle rivendicazioni, hanno i significati riportati qui di seguito:

"Alchile" significa un radicale di un idrocarburo monovalente saturo lineare avente da 1 a 6 atomi di carbonio, oppure un radicale di un idrocarburo monovalente saturo ramificato avente da 3 a 6 atomi di carbonio, per esempio metile, etile, propile, 2-propile, pentile, e simili.

"Alchenile" indica un radicale di un idrocarburo monovalente lineare avente da 2 a 6 atomi di carbonio oppure un radicale di un idrocarburo monovalente ramificato avente da 3 a 6 atomi di carbonio,

contenente almeno un doppio legame per esempio etenile, propenile, e simili.

"Alchilene" significa un radicale di un idrocarburo bivalente saturo lineare avente da 1 a 6 atomi di carbonio oppure un radicale di un idrocarburo bivalente saturo ramificato avente da 3 a 6 atomi di carbonio, per esempio metilene, etilene, propilene, 2-metilpropilene, pentilene, e simili.

"Alchenilene" significa un radicale di un idrocarburo bivalente lineare avente da 2 a 6 atomi di carbonio, oppure un radicale di un idrocarburo bivalente ramificato avente da 3 a 6 atomi di carbonio, contenente almeno un doppio legame, per esempio etenilene, 2,4-pentadienilene, e simili.

"Acile" significa un radicale $-C(O)R$ in cui R è idrogeno, alchile, alchenile, cicloalchile, eteroalchile, alogenoalchile, arile, aralchile, eteroaralchile oppure eteroarile, per esempio acetile, benzoile, tenoile, e simili.

"Acilossi" indica un radicale $-OC(O)R$ in cui R è idrogeno, alchile, alchenile, cicloalchile, eteroalchile, alogenoalchile oppure fenile eventualmente sostituito, per esempio acetossi, benzoilossi, e simili.

"Acilammino" indica un radicale $-NRC(O)R'$ in cui

R è idrogeno oppure alchile e R' è idrogeno, alchile, alchenile, cicloalchile, eteroalchile, alogenoalchile oppure fenile eventualmente sostituito, per esempio acetilammino, trifluoroacetilammino, benzoilammino, metilacetilammino, e simili.

"Alogeno" indica fluoro, cloro, bromo oppure iodio, preferibilmente fluoro e cloro.

"Alogenoalchile" indica alchile sostituito con uno o più atomi di alogeno uguali oppure diversi, per esempio $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, e simili.

"Cicloalchile" indica un radicale di un idrocarburo ciclico monovalente saturo avente da 3 a 6 atomi di carbonio dell'anello, per esempio ciclopropile, cicloesile, e simili,

"Carbociclo" indica un gruppo ciclico saturo avente da 3 a 6 atomi dell'anello in cui tutti gli atomi dell'anello sono atomi di carbonio, per esempio ciclopentile, cicloesile, e simili.

"Ammينو monosostituito" indica un radicale $-\text{NHR}$ in cui R è alchile, eteroalchile, alogenoalchile, cicloalchile, cicloalchilalchile oppure fenile eventualmente sostituito, per esempio metilammino (1-metiletil)ammino, fenilammino, e simili.

"Ammينو disostituito" indica un radicale $-\text{NRR}'$ in cui R e R' sono indipendentemente alchile,

alchenile, eteroalchile, alogenoalchile, cicloalchile, cicloalchilalchile oppure fenile eventualmente sostituito. Tra gli esempi rappresentativi sono compresi, ma senza alcuna limitazione, dimetilammino, metiletilammino, di(1-metiletil)ammino, metilbenzilammino, e simili.

"Arile" indica un radicale di un idrocarburo aromatico monovalente, monociclico oppure biciclico, avente da 6 a 10 atomi dell'anello ed eventualmente sostituito, indipendentemente, con uno o più sostituenti, preferibilmente uno, due oppure tre sostituenti scelti da alchile, alogenoalchile, eteroalchile, cicloalchile, cicloalchilalchile, alogeno, gruppo ciano, nitro-gruppo, acilossi, fenile eventualmente sostituito, eteroarile, eteroaralchile, ammino, ammino monosostituito, ammino disostituito, acilammino, ossidrilammino, ammidino, guanidino, cianoguanidinile, idrazino, idrazido, -OR [in cui R è idrogeno, alchile, alogenoalchile, alchenile, cicloalchile, cicloalchilalchile, fenile eventualmente sostituito, eteroarile oppure eteroaralchile], -S(O)_nR [in cui n è un numero intero compreso tra 0 e 2 e R è idrogeno, alchile, alogenoalchile, alchenile, cicloalchile, cicloalchilalchile,

fenile eventualmente sostituito, eteroarile, eteroaralchile, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito], $-NRSO_2R'$ (in cui R è idrogeno oppure alchile e R' è alchile, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito), $-C(O)R$ (in cui R è idrogeno, alchile, alchenile, cicloalchile, eteroalchile, alogenoalchile oppure fenile eventualmente sostituito), $-COOR$ (in cui R è idrogeno, alchile, fenile eventualmente sostituito, eteroarile oppure eteroaralchile), $-(alchilene)COOR$ (in cui R è idrogeno, alchile, fenile eventualmente sostituito, eteroarile oppure eteroaralchile), metilendiossi, 1,2-etilendiossi, $-CONR'R''$ oppure $-(alchilene)CONR'R''$ (in cui R' e R'' sono scelti indipendentemente da idrogeno, alchile, cicloalchile, alogenoalchile, cicloalchilalchile, fenile eventualmente sostituito, eteroarile ed eteroaralchile). Più specificamente, il termine arile comprende, ma senza alcuna limitazione, fenile, 1-naftile, 2-naftile, e loro derivati.

"Fenile eventualmente sostituito" indica un gruppo fenile che eventualmente è sostituito indipendentemente con uno, due oppure tre sostituenti scelti da alchile, alogenoalchile, alogeno, nitro-gruppo, gruppo ciano, $-OR$ (in cui R è idrogeno oppure alchile), $-NRR'$ (in cui R e R' sono indipendentemente

l'uno dall'altro idrogeno oppure alchile), $-\text{COOR}$ (in cui R è idrogeno oppure alchile) oppure $-\text{CONR}'\text{R}''$ (in cui R' e R'' sono scelti indipendentemente da idrogeno oppure alchile).

"Eteroarile" indica un radicale aromatico monociclico oppure biciclico, monovalente, avente da 5 a 10 atomi dell'anello, contenente 1, 2 oppure 3 eteroatomi dell'anello scelti da N, O, oppure S, i rimanenti atomi dell'anello essendo C. Il radicale aromatico eventualmente è sostituito indipendentemente con uno o più sostituenti, preferibilmente uno oppure due sostituenti scelti da alchile, alogenoalchile, eteroalchile, cicloalchile, cicloalchilalchile, alogeno, gruppo ciano, nitro-gruppo, acilossi, fenile eventualmente sostituito, ammino, ammino monosostituito, ammino disostituito, acilammino, idrossiammino, ammidino, guanidino, cianoguanidile, idrazino, idrazido, $-\text{OR}$ [in cui R è idrogeno, alchile, alogenoalchile, alchenile, cicloalchile, cicloalchilalchile oppure fenile eventualmente sostituito], $-\text{S(O)}_n\text{R}$ [in cui n è un numero intero compreso tra 0 e 2 e R è idrogeno, alchile, alogenoalchile, alchenile, cicloalchile, cicloalchilalchile, fenile eventualmente sostituito, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito], $-\text{C(O)R}$ (in cui

R è idrogeno, alchile, alchenile, cicloalchile, eteroalchile, alogenoalchile oppure fenile eventualmente sostituito), -COOR (in cui R è idrogeno, alchile oppure fenile eventualmente sostituito), -(alchilene)COOR (in cui R è idrogeno, alchile oppure fenile eventualmente sostituito), metilendiossi, 1,2-etilendiossi, -CONR'R" oppure -(alchilene)CONR'R" (in cui R' e R" sono scelti indipendentemente da idrogeno, alchile, cicloalchile, alogenoalchile, cicloalchilalchile oppure fenile eventualmente sostituito). Più specificamente, il termine eteroarile comprende, ma senza alcuna limitazione, piridile, pirrolile, tiofene, pirazolile, tiazolile, imidazolile, pirimidinile, tiadiazolile, indolile, carbazolile, azaindolile, benzofuranile, benzotriazolile, benzoisossazolile, purinile, chinolinile, benzopirranile, e loro derivati.

"Eterocicloammino" indica un gruppo ciclico monovalente, saturo oppure insaturo, avente da 5 a 8 atomi dell'anello, in cui almeno un atomo dell'anello è N ed eventualmente contiene un secondo eteroatomo dell'anello scelto dal gruppo costituito da N, O, oppure S(O)_n (in cui n è un numero intero compreso tra 0 e 2), i rimanenti atomi dell'anello essendo C. L'anello eterocicloamminico può essere condensato con

un anello eteroarilico oppure può essere eventualmente sostituito indipendentemente con uno o più sostituenti, preferibilmente uno oppure due sostituenti scelti da alchile, alogenoalchile, cicloalchile, cicloalchilalchile, arile, aralchile, eteroarile, eteroaralchile, alogeno, gruppo ciano, acile, ammino, ammino monosostituito, ammino disostituito, -COOR (in cui R è idrogeno oppure alchile), -XR (in cui X è O oppure -S(O)_n, n è un numero intero compreso tra 0 e 2 e R è idrogeno, alchile, alogenoalchile, cicloalchile, cicloalchilalchile, arile, aralchile, eteroarile oppure eteroaralchile) oppure -CONR'R" (in cui R' e R" sono scelti indipendentemente da idrogeno oppure alchile). Tra gli esempi rappresentativi sono compresi, ma senza alcuna limitazione, pirrolidino, piperidino, 4-benzoilpiperidino, morfolino, piperazino, 4-(4-benzilossifenil)piperazino, indolino, e simili.

"Eterociclo" oppure "eterociclile" indica un radicale ciclico saturo oppure insaturo avente da 3 a 8 atomi dell'anello, in cui 1 oppure 2 atomi dell'anello sono eteroatomi scelti da N, O, oppure -S(O)_n (in cui n è un numero intero compreso tra 0 e 2). L'anello eterociclico può essere eventualmente sostituito indipendentemente con 1, 2 oppure 3 sostituenti scelti da alchile, alogenoalchile,

cicloalchile, cicloalchilalchile, arile, aralchile, eteroarile, eteroaralchile, alogeno, gruppo ciano, acile, acilammino, ammino, ammino monosostituito, ammino disostituito, $-\text{COOR}$ (in cui R è idrogeno oppure alchile), $-\text{XR}$ (in cui X è O oppure $-\text{S(O)}_n$, in cui n è un numero intero compreso tra 0 e 2 e R è idrogeno, alchile, alogenoalchile, cicloalchile, aralchile, arile, eteroarile oppure eteroaralchile) oppure $-\text{CONR}'\text{R}''$ (in cui R' e R'' sono scelti indipendentemente da idrogeno oppure alchile). Tra gli esempi rappresentativi sono compresi, ma senza alcuna limitazione, tetraidropiranile, piperidino, 1-(4-clorofenil)piperidino, e simili.

"Eteroalchile" indica un radicale alchile, cicloalchile oppure cicloalchilalchile come definito sopra, che porta un sostituyente che contiene un eteroatomo scelto da N, O, S(O)_n , in cui n è un numero intero compreso tra 0 e 2. Tra i sostituenti rappresentativi sono compresi $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OR}^a$ oppure $-\text{S(O)}_n\text{R}^c$, in cui n è un numero intero compreso tra 0 e 2, R^a è idrogeno, alchile, alogenoalchile, cicloalchile, cicloalchilalchile, fenile eventualmente sostituito, oppure $-\text{COR}$ (in cui R è alchile), R^b è idrogeno, alchile, $-\text{SO}_2\text{R}$ (in cui R è alchile oppure idrossialchile), $-\text{SO}_2\text{NRR}'$ (in cui R e R' sono,

indipendentemente l'uno dall'altro, idrogeno oppure alchile), -CONR'R" (in cui R' e R" sono scelti indipendentemente da idrogeno oppure alchile) e R^c è idrogeno, alchile, cicloalchile, cicloalchilalchile, fenile eventualmente sostituito, ammino, ammino monosostituito, oppure disostituito. Tra gli esempi rappresentativi sono compresi, ma senza alcuna limitazione, 2-metossietile, benzilossimetile, tiofen-2-iltiomietile, e simili.

"Idrossialchile" significa un radicale idrocarburo monovalente lineare avente da 2 a 6 atomi di carbonio, oppure un radicale di un idrocarburo monovalente ramificato avente 3 oppure 6 atomi di carbonio, sostituiti con 1 oppure 2 gruppi ossidrilici, purchè, se 2 gruppi ossidrilici sono presenti, essi non siano entrambi sul medesimo atomo di carbonio. Tra gli esempi rappresentativi sono compresi, ma senza alcuna limitazione, 2-idrossietile, 2-idrossipropile, 3-idrossipropile, 1-(idrossimetil)-2-metilpropile, 2-idrossibutile, 3-idrossibutile, 4-idrossibutile, 2,3-diidrossipropile, 1-(idrossimetil)-2-idrossietile, 2,3-diidrossibutile, 3,4-diidrossibutile e 2-(idrossimetil)-3-idrossipropile, preferibilmente 2-idrossietile, 2,3-diidrossipropile e 1-(idrossimetil)-2-idrossietile.

"Cicloalchilalchile" indica un radicale $-R^aR^b$ in cui R^a è un gruppo alchilene e R^b è un gruppo cicloalchile come definito sopra per esempio ciclopropilmetile, cicloesilpropile, 3-cicloesil-2-metilpropile, e simili.

"Aralchile" indica un radicale $-R^aR^b$ in cui R^a è un gruppo alchilene e R^b è un gruppo arile come definito sopra per esempio benzile, feniletile, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentile, e simili.

"Eteroaralchile" indica un radicale $-R^aR^b$ in cui R^a è un gruppo alchilene e R^b è un gruppo eteroarile come definito sopra per esempio piridin-3-ilmetile, 3-(benzofuran-2-il)propile, e simili.

"Eterociclilalchile" indica un radicale $-R^aR^b$ in cui R^a è un gruppo alchilene e R^b è un gruppo eterociclile come definito sopra per esempio tetraidropiran-2-ilmetile, 4-metilpiperazin-1-iletile, e simili.

"Alcoossi", "alogenoalchilossi", "arilossi", "eteroarilossi", "aralchilossi", oppure "eteroaralchilossi" indica un radicale $-OR$ in cui R è un alchile, alogenoalchile, arile, eteroarile, aralchile, oppure eteroaralchile rispettivamente come definito sopra per esempio metossi, fenossi, piridin-2-ilossi, benzilossi, e simili.

"Eventuale" oppure "eventualmente" significa che l'evento o la circostanza descritto qui di seguito può non necessariamente avvenire e che la descrizione comprende casi nei quali l'evento o la circostanza avviene e casi nei quali esso non avviene. Per esempio "gruppo eterociclico eventualmente monosostituito oppure disostituito con un gruppo alchile" significa che l'alchile può non necessariamente essere presente e la descrizione comprende casi nei quali il gruppo eterociclico è monosostituito oppure disostituito con un gruppo alchile e casi nei quali il gruppo eterociclico è non sostituito con il gruppo alchile.

"Gruppo ammino-protettivo" si riferisce a quei gruppi organici che hanno la funzione di proteggere atomi di azoto nei confronti di reazioni indesiderabili durante procedimenti di sintesi per esempio benzile, benzilossicarbonile (CBZ), t-butossicarbonile (BOC), trifluoroacetile, e simili.

Composti che hanno la medesima formula molecolare, ma che differiscono nella natura o nella sequenza di legame dei loro atomi oppure nella disposizione spaziale dei loro atomi vengono denominati "isomeri". Isomeri che differiscono nella disposizione spaziale dei loro atomi vengono

denominati "stereoisomeri". Stereoisomeri che sono immagini speculari l'uno rispetto all'altro vengono denominati "diastereomeri" e quelli che sono immagini speculari non-sovrapponibili uno rispetto all'altro vengono denominati "enantiomeri". Quando un composto ha un centro di asimmetria, per esempio è legato a quattro differenti gruppi, è possibile una coppia di enantiomeri. Un enantiomero può essere caratterizzato dalla configurazione assoluta del suo centro di asimmetria ed è descritto dalle regole di sequenziazione R e S di Cahn e Prelog, oppure dal modo secondo il quale la molecola fa ruotare il piano della luce polarizzata e viene indicato come destrorotatorio oppure levorotatorio (ossia rispettivamente come isomero (+) oppure come isomero (-)). Un composto chirale può esistere come singolo enantiomero oppure sotto forma di una sua miscela. Una miscela contenente uguali proporzioni degli enantiomeri viene denominata "miscela racemica".

I composti della presente invenzione possono possedere uno o più centri di asimmetria; pertanto, tali composti possono venire prodotti come singoli stereoisomeri (R) oppure (S) oppure come loro miscele. Per esempio se i sostituenti R^3 e R^4 in un composto di formula (I) sono differenti, allora

l'atomo di carbonio al quale essi sono collegati è un centro di asimmetria e il composto di formula (I) può esistere sotto forma di uno stereoisomero-(R) oppure di uno stereoisomero-(S). A meno che non venga diversamente indicato, la descrizione oppure la denominazione di un particolare composto nella descrizione e nelle rivendicazioni deve venire intesa nel senso di comprendere sia singoli enantiomeri che loro miscele, racemiche oppure di altro tipo. I metodi per la determinazione della stereochimica e per la separazione degli stereoisomeri sono ben noti nel settore (vedi discussione nel Capitolo 4 di "Advanced Organic Chemistry", 4^a edizione, J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

"Eccipiente farmaceuticamente accettabile" significa un eccipiente che è utile nel preparare una composizione farmaceutica che in generale è sicura, non-tossica, non è biologicamente indesiderabile, nè in altro modo indesiderabile, e comprende un eccipiente che è accettabile per uso veterinario e per uso farmaceutico umano. "Eccipiente farmaceuticamente accettabile" così come viene usato nella descrizione e nelle rivendicazioni comprende uno o più di uno di tali eccipienti.

"Sale farmaceuticamente accettabile" di un

composto significa un sale che è farmaceuticamente accettabile e che possiede l'attività farmacologica desiderata del composto dal quale esso deriva. Tra tali sali sono compresi:

(1) sali di addizione con acidi, formati con acidi inorganici come acido cloridrico, acido bromidrico, acido solforico, acido nitrico, acido fosforico, e simili; oppure formati con acidi organici come acido acetico, acido propionico, acido esanoico, acido ciclopentanpropionico, acido glicolico, acido piruvico, acido lattico, acido malonico, acido succinico, acido malico, acido maleico, acido fumarico, acido tartarico, acido citrico, acido benzoico, acido 3-(4-idrossibenzoil)-benzoico, acido cinnamico, acido mandelico, acido metansolfonico, acido etansolfonico, acido 1,2-etandisolfonico, acido 2-idrossietansolfonico, acido benzensolfonico, acido 4-clorobenzensolfonico, acido 2-naftalensolfonico, acido 4-toluensolfonico, acido canforsolfonico, acido 4-metilbicciclo[2.2.2]ott-2-en-1-carbossilico, acido glucoptonico, acido 4,4'-metilenbis-(3-idrossi-2-en-1-carbossilico), acido 3-fenilpropionico, acido trimetilacetico, acido terzbutilacetico, acido laurilsolforico, acido gluconico, acido glutammico, acido idrossinaftoico, acido

salicilico, acido stearico, acido muconico, e simili;
oppure

(2) sali formati quando un protone acido presente nel composto dal quale deriva è sostituito da uno ione di un metallo, per esempio uno ione di un metallo alcalino, uno ione di un metallo alcalino-terroso oppure uno ione alluminio; oppure si lega con un legame di coordinazione con una base organica come etanolammina, dietanolammina, trietanolammina, trometammina, N-metilglucammina e simili, e simili.

"Gruppo uscente" ha il significato tradizionalmente associato con esso nella chimica organica di sintesi, ossia, un atomo oppure un gruppo che può venire spostato da un nucleofilo e tra i gruppi uscenti sono compresi alogeno, alcan-solfonilossi, arensolfonilossi, estere oppure ammino per esempio cloro, bromo, iodio, mesilossi, tosilossi, trifluorosolfonilossi, metossi, N,O-dimetilidrossilammino, e simili.

"Pro-farmaci" significa qualsiasi composto che cede un farmaco dal quale deriva attivo secondo la formula (I) in vivo quando tale pro-farmaco viene somministrato ad un mammifero. Si preparano pro-farmaci di un composto di formula (I) modificando gruppi funzionali presenti nel composto di formula

(I) in modo che le modificazioni possano venire scisse in vivo per cedere il composto dal quale derivano. Tra i pro-farmaci sono compresi composti di formula (I) in cui un gruppo ossidrile, solfidrile oppure un gruppo amminico in un composto (I) viene legato ad un qualsiasi gruppo che possa venire scisso in vivo per rigenerare rispettivamente il gruppo ossidrile, amminico, oppure solfidrile libero. Tra gli esempi di pro-farmaci sono compresi, ma senza alcuna limitazione, esteri (per esempio derivati costituiti da acetati, formiati e benzoati), carbammati (per esempio N,N-dimetilamminocarbonile) oppure gruppi idrossi-funzionali in composti di formula (I), e simili.

"Trattamento" di una malattia comprende:

(1) prevenire la malattia, ossia, fare in modo che i sintomi clinici della malattia non si sviluppino in un mammifero che può essere esposto alla malattia oppure predisposto alla malattia, ma che non presenta ancora sintomi della malattia,

(2) inibire la malattia, ossia, arrestare o ridurre lo sviluppo della malattia o dei suoi sintomi clinici, oppure

(3) alleviare la malattia, ossia, provocare una regressione della malattia o dei suoi sintomi clinici.

Una "quantità terapeuticamente efficace" significa la quantità di un composto che, quando viene somministrato ad un mammifero per trattare una malattia, è sufficiente ad effettuare tale trattamento per la malattia. La "quantità terapeuticamente efficace" varierà a seconda del composto, a seconda della malattia e della sua gravità e a seconda dell'età, del peso, ecc., del mammifero da trattare.

La nomenclatura adottata in questa domanda di brevetto in generale è basata sulle regole IUPAC, per esempio:

un composto di formula (I) in cui T ed U sono azoto, n e m sono 1, R, R¹, R² e R³ sono idrogeno, R⁴ è 1-metiletile, E è -C(O)NH-, F è un legame, Q è -CH₂-, Ar è fenile, Ar¹ è 3,4-clorofenile e la stereochimica in corrispondenza dell'atomo di carbonio al quale R³ e R⁴ sono collegati è RS, viene denominato N-{1(RS)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropil}benzammide.

Un composto di formula (I) in cui T ed U sono azoto, n e m sono 1, R, R¹, R² e R³ sono idrogeno, R⁴ è 1,1-dimetiletile, E è -NHC(O)NH-, F è un legame, Q è -CH₂-, Ar è fenile, Ar¹ è 3,4-clorofenile e la stereochimica in corrispondenza dell'atomo di

carbonio al quale R^3 e R^4 sono collegati è RS, viene denominato 1-{1(RS)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2,2-dimetilpropil}-3-fenilurea.

Un composto di formula (I) in cui T ed U sono azoto, n e m sono 1, R, R^1 , R^2 e R^3 sono idrogeno, E è $-C(O)NR^5-$, R^4 e R^5 insieme formano un anello 3-pirrolinico, F è un legame, Q è $-CH_2-$, Ar è 4-metilfenile, Ar^1 è 3,4-clorofenile e la stereochimica in corrispondenza dell'atomo di carbonio al quale R^3 e R^4 sono collegati è RS, viene denominato {2(RS)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-1-(4-metilbenzoil)-3-pirrolina.

Un composto di formula (I) in cui T è azoto, U è carbonio, n e m sono 1, R, R^1 , R^2 e R^3 sono idrogeno, R^4 è 1-metiletile, E è $-C(O)NH-$, F è un legame, Q è $-CH_2-$, Ar è 4-metilfenile, Ar^1 è 3,4-clorofenile e la stereochimica in corrispondenza dell'atomo di carbonio al quale R^3 e R^4 sono collegati è S, viene denominato N-{1(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-4-metilbenzammide.

Composti rappresentativi della presente invenzione sono i seguenti:

- I. Composti rappresentativi di formula (I) in cui T ed U = azoto; m e n = 1; R = R¹ = R² = R³ = idrogeno; Q = -CH₂-; E = -C(O)NH- ed altri gruppi come definiti qui di seguito sono:



CPD #	Stereo- chimica	Ar	F	R ⁴	Ar ¹	P.F. °C	Mass. Spec. m/e
1	(R)	4-metilfenile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile . 2HCl	232-232,4	
2	(S)	4-metilfenile	legame	1,1-dimetiletile	3,4-diclorofenile . 2HCl	238-242	
3	(S)	4-metossifenile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile . 2HCl	222,5-223	
4	(RS)	3,4-metilendiossifenile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile		477
5	(RS)	3,4-difluorofenile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile		469
6	(RS)	tiofen-2-ile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile		439

CPD #	Stereo-chimica	Ar	F	R ⁴	Ar ¹	P.F. °C	Mass. Spec. m/e
7	(RS)	2-piridile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile . 2HCl	226,2-229,9	
8	(S)	4-metilfenile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile . 2HCl	229-229,6	
9	(RS)	4-metilfenile	legame	1-metiletile	4-nitrofenile		424
10	(R)	3-cianofenile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile		458
11	(RS)	4-metilfenile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile		
12	(RS)	4-acetilfenile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile		475
13	(RS)	2-benzofuranile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile		473
14	(RS)	4-N,N-dimetilamminofenile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile		476
15	(RS)	2-indolile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile		472
16	(RS)	4-bifenile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile		509
17	(RS)	4-metilsolfonilfenile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile		511
18	(RS)	4-amminofenile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile		448
19	(S)	2-naftile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile		483

CPD #	Stereo- chimica	Ar	F	R ⁴	Ar ¹	P.F. °C	Mass. Spec. m/e
20	(RS)	4-piridile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile . 2HCl	150-153	
21	(RS)	4-etilenfenile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile		459
22	(S)	4-metilfenile	legame	cicloesile	3,4-diclorofenile . 2HCl	145,9-148,2	
23	(RS)	4-metilfenile	legame	n-propile	3,4-diclorofenile . 2HCl	199,5-203,5	
24	(RS)	2-chinolinile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile		484
25	(RS)	tiofen-2-ile	-CH ₂ -	1-metiletile	3,4-diclorofenile		453
26	(RS)	4-cianofenile	legame	1-metiletile	4-clorofenile		424
27	(S)	4-ammino-5-cloro-2-metossifenile	legame	1,1-dimetiletile	3,4-diclorofenile . 2HCl	194,8-196,1	
28	(RS)	4-(pirrol-1-il)-fenile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile		498
29	(RS)	5-nitrofuran-2-ile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile		468
30	(RS)	5-metossiindol-2-ile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile		502
31	(RS)	3,4-metilendiossifenile	legame	1-metiletile	4-clorofenile		443

CPD #	Stereo-chimica	Ar	F	R ⁴	Ar ¹	P.F. °C	Mass. Spec. m/e
32	(RS)	fenile	-(CH ₂) ₂ -	1-metiletile	3,4-diclorofenile		461
33	(S)	4-clorofenile	legame	metile	3,4-diclorofenile . 2HCl	244-246,5	
34	(RS)	4-clorofenile	legame	fenile	3,4-diclorofenile . 2HCl	117-183	
35	(R)	4-clorofenile	legame	cicloesile	3,4-diclorofenile	149-155	
36	(RS)	5-cloroindol-2-ile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile		506
37	(RS)	4-bifenile	legame	2-metilpropile	3,4-diclorofenile		523
38	(RS)	3-cloro-2-nitrofenile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile		512
39	(RS)	2,4,6-trimetilfenile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile		475
40	(RS)	4-clorofenile	legame	benzile	3,4-diclorofenile . 2HCl	137-142	
41	(RS)	antrachinon-2-ile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile		563
42	(RS)	benzotiofen-2-ile	legame	1-metiletile	4-clorofenile		455
43	(RS)	2-fenossifenile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile		525
44	(RS)	4-metilfenile	etenilene	1-metiletile	3,4-diclorofenile		473
45	(RS)	4-metilfenile	legame	1-metiletile	4-clorofenile		

CPD #	Stereo- chimica	Ar	F	R ⁴	Ar ¹	P.F. °C	Mass. Spec. m/e
46	(RS)	4-metilfenile	legame	1-metiletile	4-nitrofenile		
47	(RS)	4-metilfenile	legame	1-metiletile	3,4-difluorofenile		
48	(RS)	4-metilfenile	legame	1,1-dimetiletile	3,4-diclorofenile		
49	(RS)	4-metilfenile	legame	1-metiletile	2,3-diclorofenile		
50	(RS)	4-metilfenile	legame	1-metiletile	3-metil-4-nitrofenile		
51	(RS)	4-metilfenile	legame	1-metiletile	3-cloro-4-fluorofenile		
52	(R)	4-metilfenile	legame	1,1-dimetiletile	3-cloro-4-fluorofenile		
53	(R)	4-metilfenile	legame	1,1-dimetiletile	3-metilbenzotiofen-2-ile		
54	(R)	4-metilfenile	legame	1,1-dimetiletile	1-acetilindol-3-ile		
55	(R)	4-metilfenile	legame	1,1-dimetiletile	5-nitrotiofen-3-ile		
56	(R)	chinolin-3-ile	legame	1,1-dimetiletile	3,4-diclorofenile		

e vengono denominati:

2. Sale bicloridrato della N- { 1(S)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil } -4-metilbenzammide.
3. Sale bicloridrato della N- { 1(S)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2-metilpropil } -4-metossibenammide.
4. N- { 1(RS)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2-metilpropil } -3,4-metilendiossibenammide.
7. Sale bicloridrato della N- { 1(RS)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2-metilpropil } picolinammide.

8. Sale bicloridrato della N-{1(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-4-metilbenzammide.
19. N-{1(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-2-naftalenammide.
25. N-{1(RS)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-2-(tiofen-2-il)acetammide.
35. N-{1(R)-cicloesil-2-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-il]etil}-4-clorobenzammide.
37. N-{1(RS)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-3-metilbutil}-4-fenilbenzammide.
44. N-{1(RS)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-3-(4-metilfenil)acrilammide.

II. Composti rappresentativi di formula (I) in cui T = azoto; U = carbonio; m e n = 1; R = R¹ = R² = R³ = idrogeno; F = legame;

E = -C(O)NH- ed altri gruppi come definiti qui di seguito sono:



CPD #	Stereo-chimica	Ar	R ⁴	Q	Ar ¹	P.F. °C	Mass. Spec. m/e
57	(S)	4-metilfenile	1-metiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile . HCl	87-90	
58	(S)	4-metilfenile	1,1-dimetiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile . HCl	153, 1-154, 2	
59	(RS)	4-metilfenile	1-metiletile	-CH ₂ NHC(O)-	4-ammino-5-cloro-2-metossifenile		515, 6

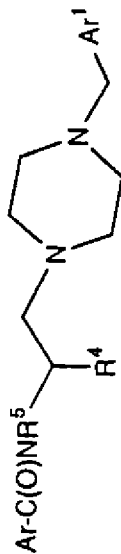
CPD #	Stereo- chimica	Ar	R ⁴	Q	Ar ¹	P.F. °C	Mass. Spec. m/e
60	(RS)	4-clorofenile	1-metiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile		467,86
61	(S)	4-clorofenile	1,1-dimetiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile	63-68	
62	(RS)	4-metilfenile	1-metiletile	-CH ₂ -	4-clorofenile . HCl	123-128	
63	(R)	4-(2-acetilamminoetil)fenile	1-metiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile . HCl	113,3-113,9	
64	(R)	4-[(2-(R)-ammino-3-metil- butirilammino)etil] fenile	1-metiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile . 2 HCl	191-199	
65	(R)	4-(2-amminoetil)fenile	1,1-dimetiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile . 2 HCl	192-198	
66	(R)	4-amminometilfenile	1,1-dimetiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile . 2 HCl		476
67	(R)	chinolin-3-ile	1,1-dimetiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile . HCl		534
68	(R)	4-metilfenile	1,1-dimetiletile	-CH ₂ -	4-nitrofenile		
69	(R)	piridin-2-ile	1,1-dimetiletile	-CH ₂ -	4-nitrofenile . HCl		425

CPD #	Stereo- chimica	Ar	R ⁴	Q	Ar ¹	P.F. °C	Mass. Spec. m/e
70	(R)	piridin-2-ile	1,1-dimetiletile	-CH ₂ -	4-nitrofenile		
71	(R)	5-metiltiofen-2-ile	1-metiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile . HCl	45-47,5	
72	(R)	4-(2-amminoetil)fenile	1-metiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile . 2 HCl		476
73	(R)	4-metilfenile	1,1-dimetiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile . HCl	153,1-154,2	
74	(R)	4-metilsolfonilfenile	1,1-dimetiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile	205-214	
75	(R)	5-metiltiofen-2-ile	1,1-dimetiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile . HCl	161-162,5	
76	(R)	4-idrossimetilfenile	1-metiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile		463

e vengono denominati:

57. Sale cloridrato della N- { 1(S)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2-metilpropil } -4-metilbenzammide.
59. N- { 1(RS)- [4-(4-ammino-5-cloro-2-metossifenilcarbonilamminometil)piperidin-1-ilmetil] -2-metilpropil } -4-metilbenzammide.

III. Composti rappresentativi di formula (I) in cui T ed U = azoto; m e n = 1; $R=R^1=R^2=R^3$ = idrogeno; Q = $-\text{CH}_2-$ e F = legame;
 E = $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$; R^5 insieme con R^4 e con gli atomi ai quali essi sono collegati = gruppo eterocicloamminico ed altri gruppi
 come definiti qui di seguito sono:

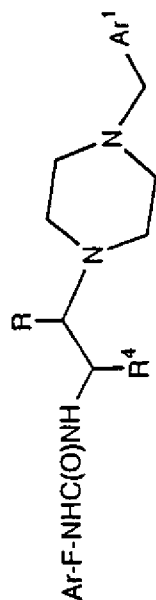


CPD #	Stereo- chimica	Ar	$-\text{NR}^5$	Ar^1	P.F. °C
77	(RS)	4-metilfenile	piperidino	3,4-diclorofenile . 2HCl	259,6-260
78	(R)	4-metilfenile	pirrolidino	3,4-diclorofenile . 2HCl	249,6-250,1
79	(RS)	4-clorofenile	piperidino	3,4-diclorofenile . 2HCl	239,6-240,5
80	(RS)	4-metilfenile	3-pirrolino	3,4-diclorofenile . 2HCl	242-243

e vengono denominati:

77. Sale bicloridrato della { 1-(4-metilbenzoi)-2-(RS)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil] } piperidina.

IV. Composti rappresentativi di formula (I) in cui T ed U = azoto; $m = n = 1$; $R = R^1 = R^2 = R^3$ = idrogeno; $Q = -CH_2-$; $E = -NHC(O)NH-$ ed altri gruppi come definiti qui di seguito sono:



CPD #	Stereo-chimica	Ar	F	R + R ⁴	R	R ⁴	Ar ¹	P.F. °C	Mass. Spec. m/e
81	(R)	3-metossifenile	legame		H	1-metiletile	3,4-diclorofenile		478
82	(RS)	2,5-dimetossifenile	legame		H	1-metiletile	3,4-diclorofenile		508
83	(RS)	2-etilfenile	legame		H	1-metiletile	3,4-diclorofenile		477
84	(RS)	3-metossifenile	legame	cicloesile			3,4-diclorofenile		491,46
85	(RS)	3-etilfenile	legame		H	1-metiletile	3,4-diclorofenile		476
86	(RS)	2-etossifenile	legame		H	1-metiletile	3,4-diclorofenile		492
87	(RS)	2,3-diclorofenile	legame		H	1-metiletile	3,4-diclorofenile		516
88	(RS)	3-bromofenile	legame		H	1-metiletile	3,4-diclorofenile		526
89	(RS)	fenile	legame		H	1-metiletile	4-clorofenile		414

CPD #	Stereo-chimica	Ar	F	R + R ⁴	R	R ⁴	Ar ¹	P.F. °C	Mass. Spec. m/e
90	(RS)	3-cloro-2-metilfenile	legame		H	1-metiletile	3,4-diclorofenile		496
91	(RS)	3-acetilfenile	legame		H	1-metiletile	3,4-diclorofenile		490
92	(RS)	fenile	-CH ₂ -		H	1-metiletile	3,4-diclorofenile		462
93	(R)	2,4,6-trimetilfenile	legame		H	1-metiletile	3,4-diclorofenile	271, 1-275,5	
94	(RS)	4-metiltiofenile	legame		H	2-metilpropile	3,4-diclorofenile		508
95	(RS)	4-(2,2,2-trifluoroetil)fenile	legame		H	1-metiletile	3,4-diclorofenile		532
96	(RS)	3-cianofenile	legame		H	2-metilpropile	3,4-diclorofenile		487
97	(RS)	3-amminocarbonilfenile	legame		H	1-metiletile	3,4-diclorofenile . 2 HCl		492

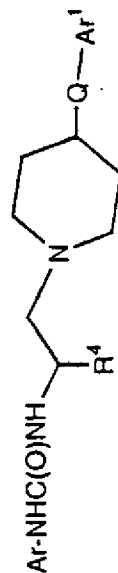
e vengono denominati:

82. 1-{1(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-3-(3-metossifenil)urea.

84. 1-{2(RS)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-il] cicloesil}-3-(3-metossifenil)urea.

92. 1-{1(RS)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-3-benzilurea.

V. Composti rappresentativi di formula (I) in cui T = azoto; U = carbonio; m e n = 1; R = R¹ = R² = R³ = idrogeno; F = legame; ed E = -NHC(O)NH- ed altri gruppi come definiti qui di seguito sono:



CPD #	Stereo-chimica	Ar	R ⁴	Q	Ar ¹	P.F. °C	Mass. Spec. m/e
98	(S)	3-metossifenile	1-metiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile . HCl	97,5-99,5	
99	(S)	3-metossifenile	1,1-dimetiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile	75,1-80,3	
100	(S)	4-metifenile	1,1-dimetiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile . HCl	109,5-111	
101	(S)	3-carbossifenile	1,1-dimetiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile		506
102	(S)	3-amminocarbonifenile	1,1-dimetiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile		505
103	(S)	3,5-dimetossifenile	1-metiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile . HCl		508
104	(RS)	3,4-dimetossifenile	1-metiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile		508
105	(R)	3-metossifenile	1-metiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile		478
106	(S)	3-metossifenile	1,1-dimetiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile . sale TFA		492
106B	(R)	3,4,5-trimetossifenile	1-metiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile		
106C	(R)	3,4,5-trimetossifenile	1,1-dimetiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile		
106D	(R)	3-metilsolfonilaminifenile	1-metiletile	-CH ₂ -	3,4-diclorofenile		

e vengono denominati:

98. 1- { 1(S)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2-metilpropil } -3-(3-metossifenil)urea.

VI. Composti rappresentativi di formula (I) in cui T ed U = azoto; $m \neq n = 1$; $R = R^1 = R^2 = R^3 =$ idrogeno; $Q = -CH_2-$; $E = -NHC(S)NH-$ ed altri gruppi come definiti qui di seguito sono:



CPD #	Stereo- chimica	Ar	F	R ⁴	Ar ¹	Mass. Spec. m/e
107	(RS)	3-metilfenile	legame	1-metiletile	4-clorofenile	444
108	(RS)	2-fluorofenile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile	482
109	(RS)	1-nafile	legame	1-metiletile	4-clorofenile	480
110	(RS)	2-metossifenile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile	494
111	(RS)	3-metilfiofenile	legame	1-metiletile	3,4-diclorofenile	510
112	(RS)	2,4-difluorofenile	legame	2-metilpropile	3,4-diclorofenile	514

CPD #	Stereo- chimica	Ar	F	R ⁴	Ar ¹	Mass. Spec. m/e
113	(RS)	4-N,N-dimetilamminofenile	legame	1-metiletile	4-clorofenile	473
114	(RS)	4-metossifenile	-CH ₂ -	1-metiletile	3,4-diclorofenile	508
115	(RS)	4-trifluorometilfenile	legame	1-metiletile	4-clorofenile	498
116	(RS)	3-clorofenile	legame	2-metilpropile	3,4-diclorofenile	512

e vengono denominati:

107. 1-{1(RS)-[4-(4-clorobenzil)piperazin-1-il]-2-metilpropil}-3-(3-metilfenil)-2-tiourea.

111. 1-{1(RS)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-il]-3-metilbutil}-3-(2,4-difluorofenil)-2-tiourea.

VII. Composti rappresentativi di formula (I) in cui T ed U = azoto; m e n = 1; R = R¹ = R² = R³ = idrogeno; F = legame; Q = -CH₂-;

E = -SO₂NH- ed altri gruppi come definiti qui di seguito sono:



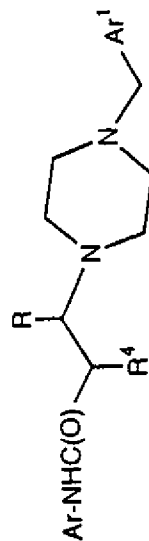
CPD #	Stereo- chimica	Ar	R ⁴	Ar ¹	Mass. Spec. m/e
117	(R)	4-fluorofenile	1-metiletile	3,4-diclorofenile	487
118	(RS)	4-clorofenile	1-metiletile	4-clorofenile	469
119	(R)	4-nitrofenile	1-metiletile	3,4-diclorofenile	514
120	(R)	tiofen-2-ile	1-metiletile	4-clorofenile	441
121	(RS)	4-trifluorofenile	1-metiletile	4-clorofenile	503
122	(RS)	2,4-diclorofenile	2-metilpropile	3,4-diclorofenile	511
123	(RS)	3-bromofenile	2-metilpropile	3,4-diclorofenile	561
124	(R)	4-metilfenile	1-metiletile	4-clorofenile	449
125	(R)	2-cloro-4-fluorofenile	1-metiletile	4-clorofenile	487
126	(R)	2-nitro-4-trifluorometilfenile	1-metiletile	4-clorofenile	480 (M+ -CF ₃)
127	(RS)	3,4-dimetossifenile	1-metiletile	4-clorofenile	495

e vengono denominati:

117. N- { 1(R)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2-metilpropil } -4-fluorobenzensolfonammide.
 120. N- { 1(RS)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -3-metilbutil } -2,4-diclorobenzensolfonammide.

VIII. Composti rappresentativi di formula (I) in cui T ed U = azoto; m e n = 1; R = R¹ = R² = R³ = idrogeno; F = legame; Q = -CH₂-;

E = -NHC(O)- ed altri gruppi come definiti qui di seguito sono:

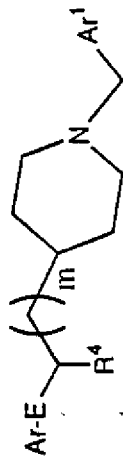


CPD #	Stereo-chimica	Ar	R + R ⁴	R ⁴	R	Ar ¹	P.F. °C	Mass. Spec. m/e
128	(RS)	4-metilfenile		metile	H	3,4-diclorofenile . 2HCl	256,2-256,7	
129	(RS)	fenile		metile	H	3,4-diclorofenile . 2HCl	262,5-262,9	
130	1(R),2(R)	4-metilfenile	ciclopentile			3,4-diclorofenile . 2HCl		446
131	1(R),2(S)	4-metilfenile	ciclopentile			3,4-diclorofenile		

e vengono denominati:

128. Sale bicloridrato della 2-(RS)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -N-(4-metilfenil)propionammide.
 130. Sale bicloridrato della 2-(R)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -N-(4-metilfenil)ciclopentan-1-(R)-carbossammide.

- IX. Composti rappresentativi di formula (I) in cui T = carbonio; U = azoto; n = 1; R=R¹=R²=R³=idrogeno; F = legame; e Q = -CH₂-; E = -C(O)NH- ed altri gruppi come definiti qui di seguito sono:

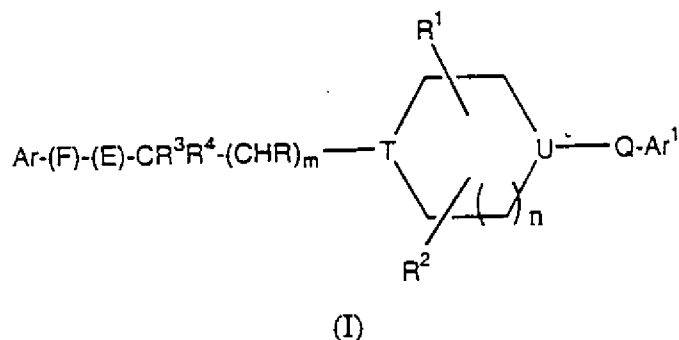


CPD #	Stereo- chimica	Ar	E	R ⁴	m	R	Ar ¹	P.F. °C
132	(RS)	4-metossifenile	-NHC(O)NH-	1-metiletile	0	H	3,4-diclorofenile	161,4-161,8
133	(RS)	4-metilfenile	-C(O)NH-	1-metiletile	1	H	3,4-diclorofenile	233,9-235,5

e vengono denominati:

133. N-{ 1- [1(RS)- [1-(3,4-diclorobenzil)piperidin-4-ilmetil] -2-metilpropil } -4-metilbenzammide.

Si preferiscono certi composti di formula (I)



Un gruppo preferito di composti è costituito da quelli in cui:

n è 1;

m è 0 oppure 1;

F è un legame;

Q è una catena alchilenica avente da 1 a 6 atomi di carbonio incluso, più preferibilmente metilene; e

E è $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ oppure $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$.

All'interno del gruppo preferito di cui sopra, un gruppo più preferito di composti è costituito da quelli in cui:

R, R^1 , R^2 e R^3 sono idrogeno; e

E è $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$, preferibilmente $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$.

Un altro gruppo più preferito di composti è quello in cui:

R, R^1 , R^2 e R^3 sono idrogeno; e

E è $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$, preferibilmente $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$.

All'interno di questi gruppi preferiti e più preferiti di composti, un gruppo di composti particolarmente preferito è quello in cui T ed U sono azoto.

Un altro gruppo particolarmente preferito di composti è quello in cui T è azoto ed U è carbonio.

Ancora un altro gruppo particolarmente preferito di composti è quello in cui T è carbonio ed U è azoto.

All'interno dei gruppi preferiti, più preferiti e particolarmente preferiti di cui sopra in cui T ed U sono entrambi azoto oppure in cui T è azoto ed U è carbonio, i composti più preferiti sono quelli in cui:

R^4 è alchile oppure eteroalchile, preferibilmente 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile, più preferibilmente 1-metiletile oppure 1,1-dimetiletile;

Ar - è un anello eteroarile oppure arile, preferibilmente un anello piridin-2-ile, piridin-3-ile, chinolin-3-ile oppure 5-metiltiofen-2-ile oppure un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, acile, $-SO_2R$ (in cui R è alchile, ammino oppure ammino monosostituito oppure disostituito), metilendiossi, ossidrile, alogeno,

ammino oppure ammino monosostituito oppure disostituito, -CONR'R'' (in cui R' e R'' sono idrogeno oppure alchile) oppure -COOH, più preferibilmente un anello fenile eventualmente sostituito con uno oppure due sostituenti scelti tra metile, metossi, fluoro, cloro, dimetilammino, acetile, ossidrile, ammino, metilendiossi, -SO₂Me, 2-acetilamminoetile, 2-[(R)-ammino-3-metil-butirrilammino]etile, 2-amminoetile, amminometile, idrossimetile, amminocarbonile, -COOH, più preferibilmente fenile, 4-clorofenile, 3,4-difluorofenile, 4-metilfenile, 3-metossifenile, 4-metossifenile, 4-idrossifenile, 3,4-metilendiossifenile, 4-metilsolfonilfenile, 4-[(2-acetilammino)-etil]fenile, 4-{2-[(R)-ammino-3-metilbutirrilammino]-etil}fenile, 4-(2-amminoetil)fenile, 4-(amminometil)fenile, 4-(idrossimetil)fenile, 3-amminocarbonilfenile, 3-carbossifenile, 2,5-dimetossifenile, 3,5-dimetossifenile, 3,4-dimetossifenile oppure 4-amminofenile; e

Ar¹ è un anello eteroarile oppure arile, preferibilmente 1-acetilindol-3-ile, 3-metilbenzotiofen-2-ile oppure 5-nitrotiofen-3-ile oppure un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, alogeno, trifluorometile, nitro-gruppo, oppure ammino monosostituito oppure disostituito, più

preferibilmente un anello fenile sostituito con uno oppure due sostituenti scelti tra metile, metossi, cloro, fluoro, trifluorometile oppure nitro-gruppo, più preferibilmente 4-nitrofenile, 4-trifluorometilfenile, 4-clorofenile, 3,4-difluorofenile, 2,3-diclorofenile, 3-metil-4-nitrofenile, 3-cloro-4-fluorofenile oppure 3,4-diclorofenile.

All'interno dei gruppi preferiti, più preferiti e particolarmente preferiti di cui sopra, in cui T è carbonio ed U è azoto, composti preferiti al massimo grado sono quelli in cui:

R^4 è alchile oppure eteroalchile, preferibilmente metile, 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile.

Ar è un anello eteroarile oppure arile, preferibilmente un anello piridin-2-ile, piridin-3-ile, chinolin-3-ile oppure 5-metiltiofen-2-ile oppure un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, acile, $-SO_2R$ (in cui R è alchile, ammino oppure ammino monosostituito oppure disostituito), metilendiossi, ossidrile, alogeno, ammino oppure ammino monosostituito oppure disostituito, $-CONR'R''$ (in cui R' e R'' sono idrogeno

oppure alchile) oppure -COOH, più preferibilmente un anello fenile eventualmente sostituito con uno oppure due sostituenti scelti tra metile, metossi, fluoro, cloro, dimetilammino, acetile, ossidrile, ammino, metilendiossi, -SO₂Me, 2-acetilamminoetile, 2-[(R)-ammino-3-metil-butirrilammino]etile, 2-amminoetile, amminometile, idrossimetile, amminocarbonile oppure -COOH, più preferibilmente fenile, 4-clorofenile, 3,4-difluorofenile, 4-metilfenile, 3-metossifenile, 4-metossifenile, 4-idrossifenile, 3,4-metilendiossifenile, 4-metilsolfonilfenile, 4-[(2-acetilammino)-etil]fenile, 4-{2-[(R)-ammino-3-metilbutirrilammino]-etil}fenile, 4-(2-amminoetil)fenile, 4-(amminometil)-fenile, 4-(idrossimetil)fenile, 3-amminocarbonilfenile, 3-carbossifenile, 2,5-dimetossifenile, 3,5-dimetossifenile, 3,4-dimetossifenile oppure 4-amminofenile; e

Ar¹ è un anello eteroarile oppure arile, preferibilmente 1-acetilindol-3-ile, 3-metilbenzotiofen-2-ile, 5-nitrotiofen-3-ile oppure un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, alogeno, trifluorometile, nitro-gruppo, oppure ammino monosostituito oppure disostituito, più preferibilmente un anello fenile sostituito con uno oppure due sostituenti scelti tra metile, metossi,

cloro, fluoro, trifluorometile oppure nitro-gruppo, più preferibilmente 4-nitrofenile, 4-trifluorometilfenile, 4-clorofenile, 3,4-difluorofenile, 2,3-diclorofenile, 3-metil-4-nitrofenile, 3-cloro-4-fluorofenile oppure 3,4-diclorofenile.

All'interno dei gruppi preferiti di cui sopra, composti particolarmente preferiti sono quelli di formula I, in cui n e m sono il numero 1; F è un legame; Q è una catena alchilenica avente da 1 fino a 6 atomi di carbonio incluso; ed E è $-C(O)N(R^5)-$, $-SO_2N(R^5)-$, $-N(R^6)C(O)N(R^5)-$ oppure $-N(R^6)C(O)-$; in particolare in cui R, R^1 , R^2 e R^3 sono idrogeno; ed E è $-C(O)N(R^5)-$; in particolare in cui T ed U sono entrambi azoto; in particolare in cui R^4 è alchile oppure eteroalchile e R^5 è idrogeno; in particolare in cui Ar e Ar^1 sono arile; in particolare in cui R^4 è 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile; in particolare in cui Ar è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, acile, $-SO_2R$ (in cui R è alchile, ammino oppure ammino monosostituito oppure disostituito), metilendiossi, ossidrile, alogeno, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, $-CONR'R''$ (in cui

R' e R'' sono idrogeno oppure alchile) oppure -COOH; e Ar¹ è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, alogeno, trifluorometile, nitro-gruppo oppure ammino monosostituito oppure disostituito; in particolare in cui Ar è fenile, 4-clorofenile, 3,4-difluorofenile, 4-metilfenile, 3-metossifenile, 4-metossifenile, 4-idrossifenile, 3,4-metilendirossifenile, 4-metilsolfonilfenile; 4-[(2-acetilammino)etil]fenile, 4-{2-[(R)-ammino-3-metilbutirrilammino]etil}fenile, 4-(2-amminoetil)fenile, 4-(amminometil)fenile, 4-(idrossimetil)fenile, 3-amminocarbonilfenile, 3-carbossifenile, 2,5-dimetossifenile, 3,5-dimetossifenile, 3,4-dimetossifenile oppure 4-amminofenile; e Ar¹ è 4-nitrofenile, 4-trifluorometilfenile, 4-clorofenile, 3,4-difluorofenile, 2,3-diclorofenile, 3-metil-4-nitrofenile, 3-cloro-4-fluorofenile oppure 3,4-diclorofenile; in particolare in cui R⁴ è 1-metiletile; Ar è 4-metilfenile; Ar¹ è 3,4-diclorofenile; e Q è metilene; ossia il sale bicloridrato della N-{1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-4-metilbenzammide; oppure in cui R⁴ è 1,1-dimetiletile; Ar è 4-metilfenile; Ar¹ è 3,4-diclorofenile; e Q è metilene; ossia il sale bicloridrato della

N-{1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2,2-dimetilpropil}-4-metilbenzammide.

Tra quei composti preferiti di formula I, in cui n e m sono il numero 1; F è un legame; Q è una catena alchilenica avente da 1 a 6 atomi di carbonio incluso, R, R¹, R² e R³ sono idrogeno; E è -C(O)N(R⁵)-; T ed U sono entrambi azoto; R⁴ è alchile oppure eteroalchile e R⁵ è idrogeno, si preferiscono quelli in cui Ar è un anello arile; e Ar¹ è un anello eteroarile, in particolare in cui R⁴ è 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile; in particolare in cui Ar è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, acile, -SO₂R (in cui R è alchile, ammino oppure ammino monosostituito oppure disostituito), metilendiossi, ossidrile, alogeno, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, -CONR'R'' (in cui R' e R'' sono idrogeno oppure alchile) oppure -COOH; e Ar¹ è 1-acetilindol-3-ile, 3-metilbenzotiofen-2-ile oppure 5-nitrotiofen-3-ile.

Inoltre tra quei composti preferiti di formula I, in cui n e m sono il numero 1; F è un legame; Q è una catena alchilenica avente da 1 a 6 atomi di carbonio incluso; R, R¹, R² e R³ sono idrogeno; ed E è

$-C(O)N(R^5)-$; T ed U sono entrambi azoto; R^4 è alchile oppure eteroalchile e R^5 è idrogeno, si preferiscono quelli in cui Ar è un anello eteroarile; e Ar^1 è un anello arile, in particolare in cui R^4 è 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile; in particolare in cui Ar è piridin-2-ile, piridin-3-ile, chinolin-3-ile oppure 5-metiltiofen-2-ile; e Ar^1 è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, alogeno, trifluorometile, nitro-gruppo oppure ammino monosostituito oppure disostituito; in particolare in cui Ar^1 è 4-nitrofenile, 4-trifluorometilfenile, 4-clorofenile, 3,4-difluorofenile, 2,3-diclorofenile, 3-metil-4-nitrofenile, 3-cloro-4-fluorofenile oppure 3,4-diclorofenile.

Tra quei composti preferiti di formula I, in cui n e m sono il numero 1; F è un legame; Q è una catena alchilenica avente da 1 a 6 atomi di carbonio incluso, R, R^1 , R^2 e R^3 sono idrogeno; ed E è $-C(O)N(R^5)-$, si preferiscono quelli in cui è T azoto ed U è carbonio; in particolare in cui R^4 è alchile oppure eteroalchile e R^5 è idrogeno; in particolare in cui Ar e Ar^1 sono arile; in particolare in cui R^4 è 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-

idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile; in particolare in cui Ar è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, acile, $-SO_2R$ (in cui R è alchile, ammino oppure ammino monosostituito oppure disostituito), metilendiossi, ossidrile, alogeno, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, $-CONR'R''$ (in cui R' e R'' sono idrogeno oppure alchile) oppure $-COOH$; e Ar^1 è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, alogeno, trifluorometile, nitro-gruppo oppure ammino monosostituito oppure disostituito; in particolare in cui Ar è fenile, 4-clorofenile, 3,4-difluorofenile, 4-metilfenile, 3-metossifenile, 4-metossifenile, 4-idrossifenile, 3,4-metilendiossifenile, 4-metilsolfonilfenile, 4-[(2-acetilammino)etil]fenile, 4-{2-[(R)-ammino-3-metilbutirrilammino]etil}fenile, 4-(2-amminoetil)-fenile, 4-(amminometil)fenile, 4-(idrossimetil)-fenile, 3-amminocarbonilfenile, 3-carbossifenile, 2,5-dimetossifenile, 3,5-dimetossifenile, 3,4-dimetossifenile oppure 4-amminofenile; e Ar^1 è 4-nitrofenile, 4-trifluorometilfenile, 4-clorofenile, 3,4-difluorofenile, 2,3-diclorofenile, 3-metil-4-

nitrofenile, 3-cloro-4-fluorofenile oppure 3,4-diclorofenile; in particolare in cui R^4 è 1-metiletile; Ar è 4-metilfenile; Ar^1 è 3,4-diclorofenile; e Q è metilene; e tale composto viene denominato sale bicloridrato della N-{1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)-piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-4-metilbenzammide; oppure in cui R^4 è 1-metiletile; Ar è 4-(2-amminoetil)fenile; Ar^1 è 3,4-diclorofenile; e Q è metilene; e tale composto viene denominato sale bicloridrato della N-{1-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-4-(2-amminoetil)benzammide.

Tra quei composti preferiti di formula I, in cui n e m sono il numero 1; F è un legame; Q è una catena alchilenica avente da 1 a 6 atomi di carbonio incluso, R, R^1 , R^2 e R^3 sono idrogeno; ed E è $-C(O)N(R^5)-$; T è azoto ed U è carbonio; R^4 è alchile oppure eteroalchile e R^5 è idrogeno, si preferiscono quelli in cui Ar è un anello eteroarile; e Ar^1 è un anello arile; in particolare in cui R^4 è 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile; in particolare in cui Ar è piridin-2-ile, piridin-3-ile, chinolin-3-ile oppure 5-metiltiofen-2-ile; e Ar^1 è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile,

alcossi, alogeno, trifluorometile, nitro-gruppo oppure ammino monosostituito oppure disostituito; in particolare in cui Ar^1 è 4-nitrofenile, 4-trifluorometilfenile, 4-clorofenile, 3,4-difluorofenile, 2,3-diclorofenile, 3-metil-4-nitrofenile, 3-cloro-4-fluorofenile oppure 3,4-diclorofenile; in particolare in cui R^4 è 1-metiletile; Ar è 5-metiltiofen-2-ile; Ar^1 è 3,4-diclorofenile; e Q è metilene; e tale composto viene denominato sale cloridrato della N-{1-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-5-metiltiofen-2-carbossammide.

Tra quei composti preferiti di formula I, in cui n e m sono il numero 1; F è un legame; Q è una catena alchilenica avente da 1 a 6 atomi di carbonio incluso; R, R^1 , R^2 e R^3 sono idrogeno; ed E è $-C(O)N(R^5)-$, si preferiscono quelli in cui T è carbonio ed U è azoto; in particolare in cui R^4 è alchile oppure eteroalchile; e R^5 è idrogeno; in particolare in cui Ar è un anello arile oppure eteroarile; e Ar^1 è un anello arile; in particolare in cui R^4 è 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile; in particolare in cui Ar è un anello piridin-2-ile, piridin-3-ile, chinolin-3-ile oppure 5-metiltiofen-2-ile; oppure un anello fenile eventualmente sostituito

con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, acile, $-\text{SO}_2\text{R}$ (in cui R è alchile, ammino oppure ammino monosostituito oppure disostituito), metilendiossi, ossidrile, alogeno, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, $-\text{CONR}'\text{R}''$ (in cui R' e R'' sono idrogeno oppure alchile) oppure $-\text{COOH}$; e Ar^1 è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, alogeno, trifluorometile, nitro-gruppo oppure ammino monosostituito oppure disostituito.

Tra quei composti preferiti di formula I, in cui n e m sono il numero 1; F è un legame; Q è una catena alchilenica avente da 1 fino a 6 atomi di carbonio incluso; ed E è $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ oppure $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$, si preferiscono quelli in cui R, R^1 , R^2 e R^3 sono idrogeno; ed E è $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$; in particolare in cui T ed U sono entrambi azoto; in particolare in cui R^4 è alchile oppure eteroalchile; e R^5 e R^6 sono idrogeno; in particolare in cui Ar e Ar^1 sono arile; in particolare in cui R^4 è 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile; in particolare in cui Ar è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra

alchile, eteroalchile, alcossi, acile, $-\text{SO}_2\text{R}$ (in cui R è alchile, ammino oppure ammino monosostituito oppure disostituito), metilendiossi, ossidrile, alogeno, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, $-\text{CONR}'\text{R}''$ (in cui R' e R'' sono idrogeno oppure alchile) oppure $-\text{COOH}$; e Ar^1 è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, alogeno, trifluorometile, nitro-gruppo oppure ammino monosostituito oppure disostituito; in particolare in cui Ar è fenile, 4-clorofenile, 3,4-difluorofenile, 4-metilfenile, 3-metossifenile, 4-metossifenile, 4-idrossifenile, 3,4-metilendiossifenile, 4-metilsolfonilfenile, 4-[(2-acetilammino)etil]fenile, 4-{2-[(R)-ammino-3-metilbutirrilammino]etil}fenile, 4-(2-amminoetil)fenile, 4-(amminometil)fenile, 4-(idrossimetil)fenile, 3-amminocarbonilfenile, 3-carbossifenile, 2,5-dimetossifenile, 3,5-dimetossifenile, 3,4-dimetossifenile oppure 4-amminofenile; e Ar^1 è 4-nitrofenile, 4-trifluorometilfenile, 4-clorofenile, 3,4-difluoro-fenile, 2,3-diclorofenile, 3-metil-4-nitrofenile, 3-cloro-4-fluorofenile oppure 3,4-diclorofenile; in particolare in cui R^4 è 1-metiletile; Ar è 3-metossifenile; Ar^1 è 3,4-diclorofenile; e Q è metilene; ossia $1-\{1-(\text{R})-[4-(3,4-$

diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-3-(3-metossifenil)urea.

Tra quei composti preferiti di formula I, in cui n e m sono il numero 1; F è un legame; Q è una catena alchilenica avente da 1 a 6 atomi di carbonio incluso; R , R^1 , R^2 e R^3 sono idrogeno; ed E è $-N(R^6)C(O)N(R^5)-$, si preferiscono quelli in cui T è azoto ed U è carbonio; in particolare in cui R^4 è alchile oppure eteroalchile; e R^5 e R^6 sono idrogeno; in particolare in cui Ar e Ar^1 sono arile; in particolare in cui R^4 è 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile; in particolare in cui Ar è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, acile, $-SO_2R$ (in cui R è alchile, ammino oppure ammino monosostituito oppure disostituito), metilendiossi, ossidrile, alogeno, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, $-CONR'R''$ (in cui R' e R'' sono idrogeno oppure alchile) oppure $-COOH$; e Ar^1 è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, alogeno, trifluorometile, nitro-gruppo oppure ammino monosostituito oppure disostituito;

in particolare in cui Ar è fenile, 4-clorofenile, 3,4-difluorofenile, 4-metilfenile, 3-metossifenile, 4-metossifenile, 4-idrossifenile, 3,4-metilen-diossifenile, 4-metilsolfonilfenile, 4-[(2-acetilammino)etil]fenile, 4-{2-[(R)-ammino-3-metilbutirrilammino]etil}fenile, 4-(2-amminoetil)-fenile, 4-(amminometil)fenile, 4-(idrossimetil)-fenile, 3-amminocarbonilfenile, 3-carbossifenile, 2,5-dimetossifenile, 3,5-dimetossifenile, 3,4-dimetossifenile oppure 4-amminofenile; e Ar¹ è 4-nitrofenile, 4-trifluorometilfenile, 4-clorofenile, 3,4-difluorofenile, 2,3-diclorofenile, 3-metil-4-nitrofenile, 3-cloro-4-fluorofenile oppure 3,4-diclorofenile; in particolare quando R⁴ è 1-metiletile; Ar è 3-metossifenile; Ar¹ è 3,4-diclorofenile; e Q è metilene; ossia 1-{1-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-3-(3-metossifenil)urea.

Tra quei composti preferiti di formula I, in cui n e m sono il numero 1; F è un legame; Q è una catena alchilenica avente da 1 a 6 atomi di carbonio incluso; R, R¹, R² e R³ sono idrogeno; ed E è -N(R⁶)C(O)N(R⁵)-, si preferiscono quelli in cui T è carbonio ed U è azoto; in particolare in cui R⁴ è alchile oppure eteroalchile; e R⁵ e R⁶ sono idrogeno;

in particolare in cui Ar e Ar¹ sono arile; in particolare in cui R⁴ è 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile; in particolare in cui Ar è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, acile, -SO₂R (in cui R è alchile, ammino oppure ammino monosostituito oppure disostituito), metilendiossi, ossidrile, alogeno, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, -CONR'R'' (in cui R' e R'' sono idrogeno oppure alchile) oppure -COOH; e Ar¹ è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, alogeno, trifluorometile, nitro-gruppo oppure ammino monosostituito oppure disostituito.

Infine, composti preferiti di formula I sono quelli in cui T è carbonio ed U è azoto; n è il numero 1; m è 0; F è un legame; Q è una catena alchilenica; ed E è -C(O)N(R⁵)-, -SO₂N(R⁵)-, -N(R⁶)C(O)N(R⁵)- oppure -N(R⁶)C(O)-; in particolare in cui R, R¹, R² e R³ sono idrogeno; ed E è -C(O)N(R⁵)-; in particolare in cui R⁴ è alchile oppure eteroalchile; e R⁵ è idrogeno; in particolare in cui

Ar è un anello arile oppure eteroarile; e Ar¹ è un anello arile; in particolare in cui R⁴ è 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile; in particolare in cui Ar è piridin-2-ile, piridin-3-ile, chinolin-3-ile oppure 5-metiltiofen-2-ile, oppure un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, acile, -SO₂R (in cui R è alchile, ammino oppure ammino monosostituito oppure disostituito), metilendiossi, ossidrile, alogeno, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, -CONR'R'' (in cui R' e R'' sono idrogeno oppure alchile) oppure -COOH; e Ar¹ è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, alogeno, trifluorometile, nitro-gruppo oppure ammino monosostituito oppure disostituito.

Inoltre, tra quei composti preferiti di formula I, in cui T è carbonio ed U è azoto, n è il numero 1; m è 0; F è un legame, Q è una catena alchilenica ed E è -C(O)N(R⁵)-, -SO₂N(R⁵)-, -N(R⁶)C(O)N(R⁵)- oppure -N(R⁶)C(O)-, si preferiscono quelli in cui R, R¹, R² e R³ sono idrogeno; ed E è -N(R⁶)C(O)N(R⁵)-; in particolare in cui R⁴ è alchile oppure eteroalchile;

e R^5 e R^6 sono idrogeno; in particolare in cui Ar è un anello arile oppure eteroarile; e Ar^1 è un anello arile; in particolare in cui R^4 è 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile; in particolare in cui Ar è piridin-2-ile, piridin-3-ile, chinolin-3-ile oppure 5-metiltiofen-2-ile, oppure un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, acile, $-SO_2R$ (in cui R è alchile, ammino oppure ammino monosostituito oppure disostituito), metilendiossi, ossidrile, alogeno, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, $-CONR'R''$ (in cui R' e R'' sono idrogeno oppure alchile) oppure $-COOH$; e Ar^1 è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, alogeno, trifluorometile, nitro-gruppo oppure ammino monosostituito oppure disostituito.

Composti esemplificativi particolarmente preferiti dell'invenzione attualmente sono:

Sale bicloridrato della N-{1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-4-metilbenzammide.

Sale bicloridrato della N-{1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2,2-dimetilpropil}-4-metilbenzammide.

1- { 1-(*R*)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2-metilpropil } -3-(3-metossifenil)urea.

N- { 1-(*RS*)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2-metilpropil } -3,4-metilendiossibenzammide.

Sale bicloridrato della N- { 1-(*S*)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil } -4-metilsolfonilbenzammide.

Sale bicloridrato della N- { 1-(*S*)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil } -4-acetilbenzammide.

Sale bicloridrato della N- { 1-(*S*)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil } -4-dimetilamminobenzammide.

Sale bicloridrato della N- { 1-(*S*)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil } -5-metiltiofen-2-carbossammide.

N- { 1-(*RS*)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil } -4-metossibenzammide.

N- { 1-(*RS*)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil } -4-cianobenzammide.

N- { 1-(*RS*)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2-metilpropil } -3,4-difluorobenzammide.

Sale bicloridrato della N- { 1-(*RS*)- [3-metil-4-(3,4-diclorobenzil)-piperazin-1-ilmetil] -2-metilpropil } -4-metilbenzammide.

Sale bicloridrato della N- { 4-(*R*)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2-metilpropil } -1- [4-(2-acetilamminoetil)] benzammide.

Sale bicloridrato della 4- [2-(2-(*R*)-ammino-3-metilbutirrilammino)etil] -N- { 1- [4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2-metilpropil } benzammide.

Sale bicloridrato della N- { 4-(*R*)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-

ilmetil] -2,2-dimetilpropil} -1-[4-(2-amminoetil)] benzammide.

Sale bicloridrato della N-{4-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil} -1-(4-amminometil)] benzammide.

1-{1-(RS)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2-metilpropil} -3-(3-amminocarbonilfenil)urea.

Sale cloridrato della N-{4-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil} -1-chinolin-3-carbossammide.

1-{1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil} -3-(3-carbossifenil)urea.

1-{1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil} -3-(3-amminocarbonilfenil)urea.

Sale cloridrato della 1-{1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2-metilpropil} -3-(3,5-dimetossifenil)urea.

1-{1-(RS)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2-metilpropil} -3-(3,4-dimetossifenil)urea.

N-{1-(RS)-[4-(4-clorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2-metilpropil} -4-metilbenzammide.

N-{1-(RS)-[4-(4-nitrobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2-metilpropil} -4-metilbenzammide.

N-{1-(RS)-[4-(3,4-difluorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2-metilpropil} -4-metilbenzammide.

N-{1-(RS)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil} -4-metilbenzammide.

N-{1-(RS)-[4-(2,3-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2-metilpropil} -4-metilbenzammide.

N- { 1-(*RS*)- [4-(3-metil-4-nitrobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2-metilpropil } -4-metilbenzammide.

N- { 1-(*RS*)- [4-(3-cloro-4-fluorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2-metilpropil } -4-metilbenzammide.

N- { 1-(*R*)- [4-(3-cloro-4-fluorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil } -4-metilbenzammide.

N- { 1-(*R*)- [4-(3-metilbenzotiofen-2-ilmetil)piperazin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil } -4-metilbenzammide.

N- { 1-(*R*)- [4-(1-acetilindol-3-ilmetil)piperazin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil } -4-metilbenzammide.

N- { 1-(*R*)- [4-(5-nitrotiofen-3-ilmetil)piperazin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil } -4-metilbenzammide.

N- { 1-(*R*)- [4-(4-nitrobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2-metilpropil } -4-metilbenzammide.

Sale cloridrato della N- { 4-(*R*)- [4-(4-nitrobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil } -1-piridin-2-carbossammide.

N- { 4-(*R*)- [4-(4-nitrobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil } -1-piridin-2-carbossammide.

N- { 4-(*R*)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil } -1-chinolin-3-carbossammide.

1- { 1-(*R*)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2-metilpropil } -3-(3-metossifenil)urea.

Sale cloridrato della N- { 4-(*R*)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2-metilpropil } -1-(3-metil)tiofen-2-carbossammide.

Sale bicloridrato della N- { 4-(*R*)- [4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-

ilmetil] -2-metilpropil} -1-[4-(2-amminoetil)] benzammide.

N-{4-(*RS*)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2-metilpropil} -1-(4-metil)benzammide.

Sale cloridrato della N-{4-(*R*)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil} -1-(4-metil)benzammide.

N-{4-(*R*)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil} -1-(4-metilsolfonil)benzammide.

Sale cloridrato della N-{4-(*R*)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil} -1-(5-metil)tiofen-2-carbossammide.

N-{4-(*R*)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil} -1-(4-idrossimetil)benzammide.

Sale trifluoroacetato della 1-{1-(*R*)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil} -3-(3-metossifenil)urea.

1-{1-(*R*)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2-metilpropil} -3-(3,4,5-trimetossifenil)urea.

1-{1-(*R*)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2,2-dimetilpropil} -3-(3,4,5-trimetossifenil)urea.

1-{1-(*R*)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2-metilpropil} -3-(3-metilsolfonilamminofenil)urea.

1-{1-(*R*)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2-metilpropil} -3-(3-acetilamminofenil)urea.

1-{1-(*R*)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2-metilpropil} -3-(3-N-metilsolfonil-N-metilamminofenil)urea.

1-{1-(*R*)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil] -2-metilpropil} -3-(3-dimetilamminosolfonilamminofenil)urea.

I composti della presente invenzione possono venire preparati in numerosi modi noti a chi è esperto nel settore. Metodi preferiti comprendono, però senza essere limitati, i procedimenti di sintesi generali descritti di seguito.

Le sostanze di partenza e i reagenti usati nella preparazione di questi composti o sono disponibili da fornitori commerciali come Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wisconsin, USA), Bachem (Torrance, California, USA), Emka-Chemie, oppure Sigma (St. Louis, Missouri, USA) oppure sono preparati mediante metodi noti a coloro che sono esperti nel settore seguendo procedimenti riportati nelle citazioni come *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Volumi 1-17 (John Wiley and Sons, 1991), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Volumi 1-5 e Supplementi (Elsevier Science Publishers, 1989), *Organic Reactions*, Volumi 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons, 1992), e *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989). Questi schemi sono unicamente illustrativi di alcuni metodi mediante i quali si possono sintetizzare composti di questa invenzione e diverse varianti a questi schemi possono venire realizzate e verranno suggerite a chi è esperto nel

settore avendo come riferimento questa descrizione.

Le sostanze di partenza e gli intermedi della reazione possono venire isolati e purificati se si desidera adottando tecniche convenzionali, che comprendono senza limitazione, filtrazione, distillazione, cristallizzazione, cromatografia e simili. Tali materiali possono essere caratterizzati adottando metodi convenzionali che comprendono le costanti fisiche e i dati dello spettro.

Sintesi dei composti di formula (I)

In generale, i composti di formula (I), in cui n , m , R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q e Ar^1 sono come definiti sopra, vengono preparati da amminoalchil-derivati di formule II(a-c) e da carbossialchil-derivati di formule II(d-f), come viene illustrato nella Figura 1 che segue.

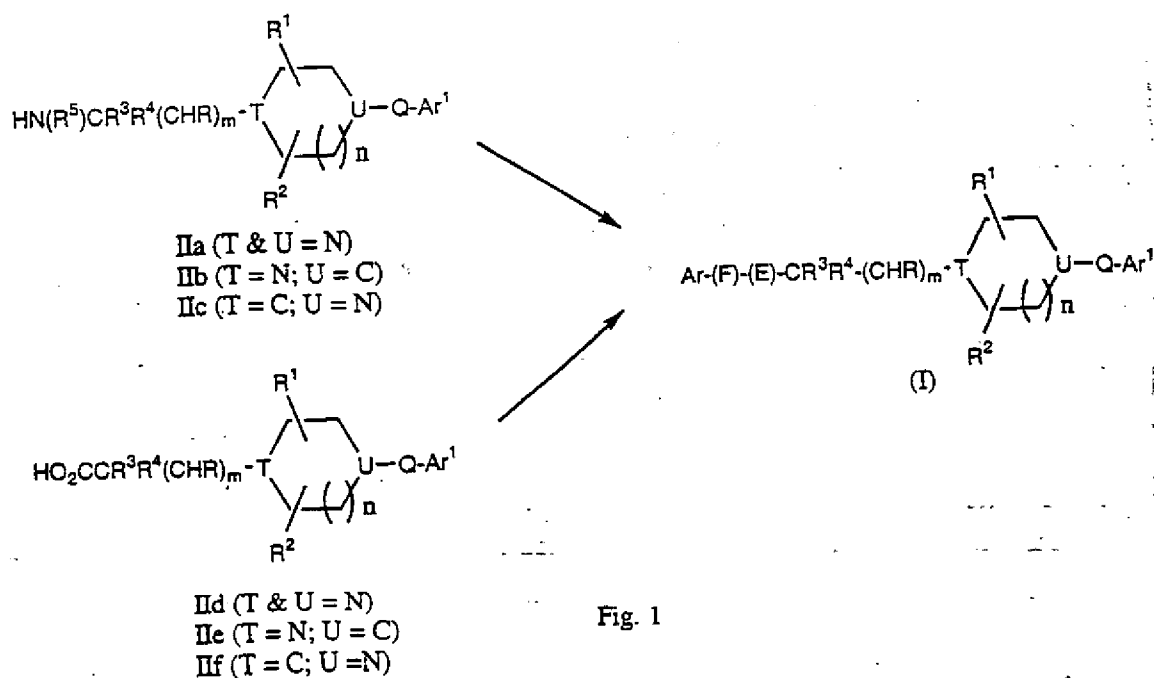


Fig. 1

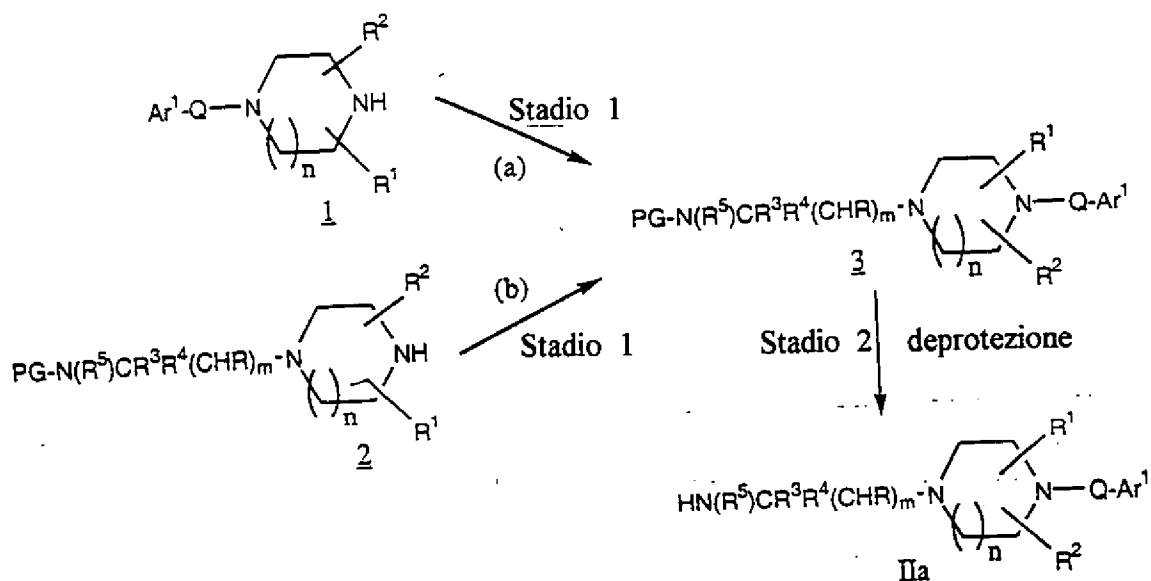
La sintesi dei composti di formule II(a-f) e la loro trasformazione nei composti di formula (I) vengono descritte dettagliatamente rispettivamente negli Schemi A-E e F-J.

Sintesi dei composti di formule II(a-f)

Preparazione dei composti di formula IIa

Si prepara un composto di formula IIa, in cui n è il numero 1 oppure 2, m è almeno 1 e R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Q e Ar¹ sono come definiti sopra, come viene illustrato nello Schema A che segue.

Schema A



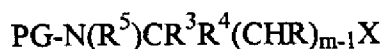
In generale, i composti di formula IIa vengono preparati in due stadi trasformando dapprima un composto di formula 1 oppure 2 in un amminoalchil-derivato N-protetto di formula 3 tramite rispettivamente i metodi (a) oppure (b), a cui si fa

seguire l'allontanamento del gruppo di protezione del gruppo amminico in 3, come descritto dettagliatamente di seguito.

Preparazione dei composti di formula 3

Metodo (a)

Nel metodo (a), si prepara un amminoalchil-derivato N-protetto di formula 3, in cui PG è un gruppo di protezione del gruppo amminico (per esempio terz-butossicarbonile (BOC), benzilossicarbonile (CBZ), benzile, e simili) facendo reagire un composto di formula 1 con un composto di formula 4



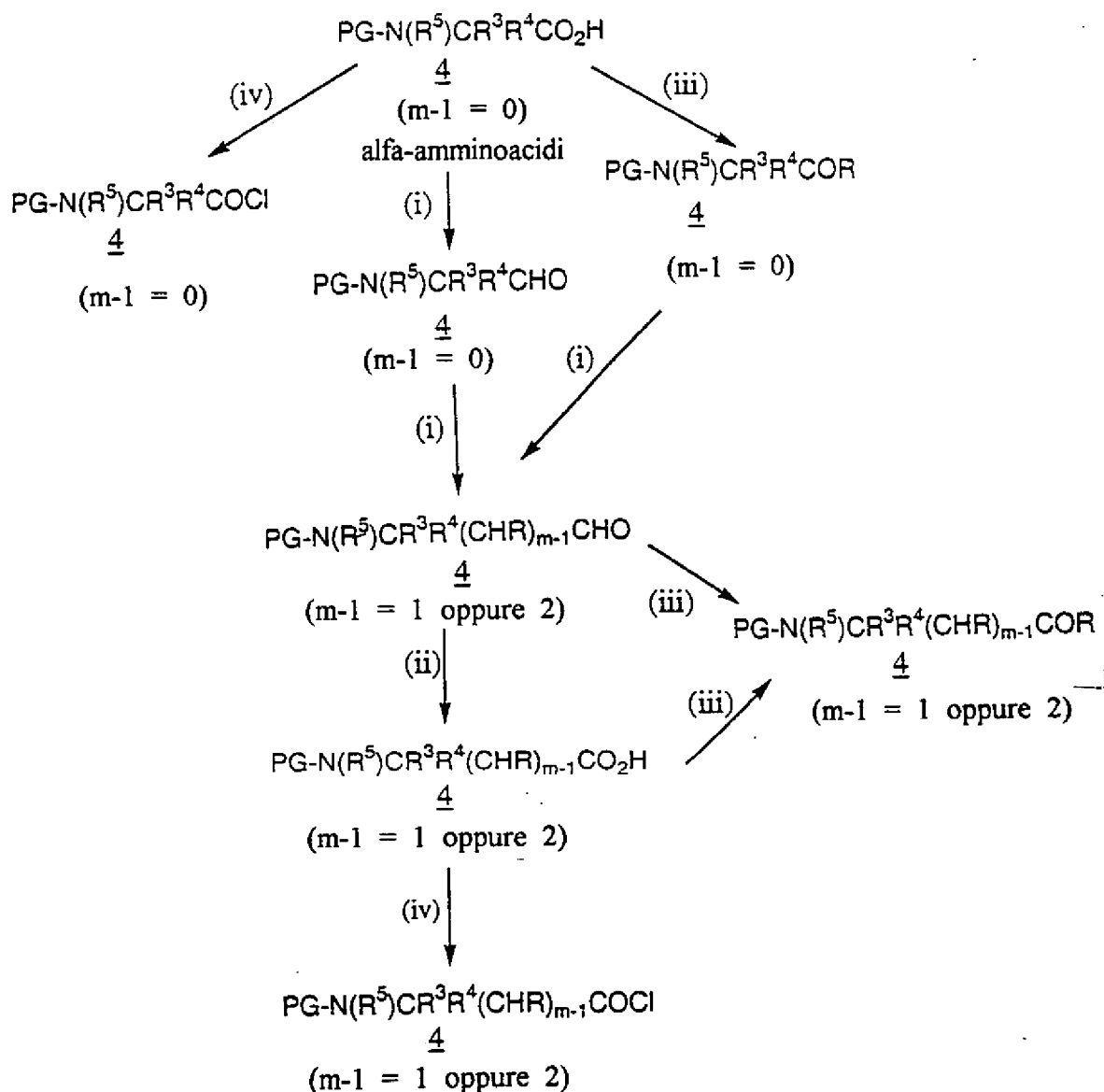
4

in cui X è una aldeide (-CHO), un chetone (-C(O)R, in cui R è alchile), carbossi (-COOH) oppure un derivato carbossilico reattivo per esempio un alogenuro di un acido. Le condizioni di reazione adottate dipendono dalla natura del gruppo X. Se X è un gruppo di una aldeide oppure di un chetone, le reazioni vengono effettuate nelle condizioni di una reazione di amminazione riducente ossia in presenza di un adatto agente riducente (per esempio cianoboroidruro di sodio, triacetossiboroidruro di sodio, e simili) e un acido organico (per esempio acido acetico glaciale, acido trifluoroacetico e simili) a temperatura

ambiente ottenendo direttamente il composto 3. Adatti solventi per la reazione sono idrocarburi alogenati (per esempio 1,2-dicloroetano, cloroformio e simili). Se X è un gruppo carbossile, la reazione viene effettuata in presenza di un adatto agente copulante (per esempio N,N-dicicloesilcarbodiimmide, 1-(3-dimetilamminopropil)-3-etilcarbodiimmide, e simili) in un adatto solvente organico (per esempio cloruro di metilene, tetraidrofurano, e simili) ottenendo un intermedio costituito da una amide. Mediante riduzione dell'intermedio costituito dall'amide con un adatto agente riducente (per esempio diborano, idruro di litio-alluminio, e simili) in un solvente organico costituito da un etere, come etere oppure tetraidrofurano, si ottiene quindi un composto di formula 3. Se X è un derivato di un acido, per esempio un cloruro di un acido, la reazione viene effettuata in presenza di una base adatta, come trietilammina, piridina in un solvente organico (per esempio cloruro di metilene, dicloroetano, N,N-dimetilformammide, e simili) ottenendo una amide intermedia che viene sottoposta a riduzione nel corrispondente composto di formula 3 come descritto sopra.

In generale, composti di formula 4 o sono

disponibili in commercio oppure possono venire preparati mediante metodi ben noti nel settore della chimica organica. Alcuni esempi di tali procedimenti vengono illustrati e descritti dettagliatamente di seguito.



(i) Si prepara opportunamente una aldeide di formula 4 (X è un gruppo -CHO), in cui $m-1 = 0$ dal

corrispondente α -amminoacido naturale oppure non naturale di formula 4, in cui $m-1 = 0$ e X è un gruppo carbossile mediante riduzione del gruppo carbossile in un gruppo di aldeide con un adatto agente riducente come DIBAL-H[®]. Una aldeide di formula 4, in cui $m-1 = 1$ oppure 2 può venire preparata, se si desidera, da una aldeide oppure da un chetone ($X = -COR$, in cui R è alchile) di formula 4, in cui $m-1 = 0$ nelle condizioni della reazione di Wittig. Per esempio, si prepara una aldeide di formula 4, in cui $m-1 = 1$ e R è idrogeno oppure alchile facendo condensare la corrispondente aldeide oppure il corrispondente chetone di formula 4, in cui $m-1 = 0$ con un reagente di Wittig derivato da clorometil-metiletere, a cui si fa seguire una idrolisi acida dell'enoletere intermedio che si ottiene. Una aldeide di formula 4, in cui $m-1 = 2$ e i simboli R sono idrogeno oppure alchile, può venire preparata facendo condensare la corrispondente aldeide oppure il corrispondente chetone di formula 4, in cui $m-1 = 0$ con un reagente di Wittig derivato rispettivamente da bromoacetato oppure da 2-bromopropionato a cui si fa seguire una riduzione in successione del doppio legame del gruppo di estere ottenendo il corrispondente intermedio costituito da un estere α, β -insaturo. Il doppio

legame viene ridotto in condizioni di reazione di idrogenazione e il gruppo di estere viene ridotto nel gruppo di aldeide con un agente riducente come DIBAL-H[®]. Il chetone di formula 4 in cui $m-1 = 0$ può venire preparato dagli α -amminoacidi di formula 4 trasformando gli α -amminoacidi di formula 4 in una amide di Weinreb a cui si fa seguire un trattamento con un reagente organo-metallico come rispettivamente un reagente di Grignard oppure un reagente di organolitio di formula RMgBr oppure RLi (in cui R è un gruppo alchile).

In generale, gli amminoacidi sia naturali che non naturali sono disponibili in commercio da fornitori come Aldrich e Bachem. Esempi di amminoacidi non naturali comprendono omoserina, omocisteina, N- α -metilarginina, norleucina, N-metilisoleucina, fenilglicina, idrossiprolina, piroglutammina, ornitina, acido 2-amminoisobutirrico, acido 2-amminobutirrico, β -cicloesilalanina, 3-(1-naftil)alanina, 3-(2-naftil)alanina, citrullina, acido pipercolinico, acido piperazico, 4-clorofenilalanina, 4-fluorofenilalanina e sarcosina. La sintesi di α -amminoacidi 4 in cui R³ e R⁵ insieme formano un anello morfolino e un anello tiomorfolino e R⁴ è idrogeno viene descritta in Kogami, Y., Okawa, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 60,

2963, (1987).

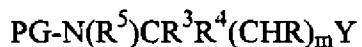
(ii) Composti di formula 4 in cui X è un gruppo carbossile e $m-1 > 0$ possono venire preparati dalle corrispondenti aldeidi di formula 4 (X è -CHO), preparate come descritto in (i) di cui sopra, mediante ossidazione del gruppo di aldeide con un adatto agente ossidante (per esempio permanganato di potassio e simili). Come alternativa, essi possono venire preparati da esteri α,β -insaturi formati nella reazione di Wittig, vedere (i) di cui sopra, mediante riduzione del doppio legame a cui si fa seguire l'idrolisi del gruppo di estere mediante metodi ben noti nel settore.

(iii) I composti di formula 4 in cui X è -C(O)R (in cui R è alchile) e $m-1 = 0, 1$ oppure 2, possono venire preparati mediante alchilazione della corrispondente aldeide di formula 4 (X è -CHO) con un reagente di Grignard a cui si fa seguire l'ossidazione dell'alcool che si ottiene con un adatto agente ossidante come bicromato di piridinio e simili. Come alternativa essi possono venire preparati dal corrispondente acido di formula 4, come descritto in (i) di cui sopra.

(iv) I composti di formula 4 in cui X è un derivato di un acido, per esempio un cloruro di un

acido, possono venire preparati dai corrispondenti acidi di formula 4 (X è -COOH), preparati come descritto in (iii) di cui sopra, mediante clorurazione del gruppo carbossile con un adatto agente clorurante (per esempio ossalilcloruro, tionilcloruro e simili) in un adatto solvente organico come cloruro di metilene e simili.

Come alternativa, un composto di formula 3 può venire preparato direttamente facendo reagire un composto di formula 1 con un agente alchilante di formula 5



5

in cui Y è un gruppo scindibile in condizioni di alchilazione per esempio un alogeno (per esempio cloro, bromo oppure iodio) oppure un gruppo solfonilossi (metilsolfonilossi oppure 4-metilfenil-solfonilossi oppure trifluorometilsolfonilossi). La reazione viene effettuata in presenza di una base come carbonato di sodio, idruro di sodio, trietilammina e simili. Adatti solventi sono solventi organici aprotici come tetraidrofurano, N,N-dimetil-formammide e simili.

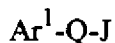
In generale, i composti di formula 5 in cui Y è un alogeno oppure un gruppo solfonilossi possono

venire preparati da composti di formula 4 mediante riduzione del gruppo di aldeide, di chetoni oppure del gruppo carbossile in un gruppo di alcool a cui si fa seguire il trattamento con un adatto agente di alogenazione (per esempio tionilcloruro, tionilbromuro, tetrabromuro di carbonio in presenza di trifenilfosfina, e simili) oppure un agente di solfonilazione (per esempio metilsolfonilcloruro, para-toluensolfonilcloruro e anidride triflica). Adatti agenti riducenti per gruppi di aldeide, chetone oppure per un gruppo carbossile comprendono idruro di litio-alluminio, borano e simili.

In certi casi, si può preparare un composto di formula IIa facendo reagire un composto di formula 1 con una nitro-olefina coniugata nelle condizioni della reazione di addizione di Michael a cui si fa seguire la riduzione del nitro-gruppo in condizioni della reazione di idrogenazione standard. Nitro-olefine coniugate sono disponibili in commercio oppure possono venire preparate mediante procedimenti della letteratura, per esempio, vedere Corey, E.J. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 100(19), 8294-5, (1978). Una descrizione dettagliata della sintesi di una N-alchilamminopiperazina di formula IIa mediante questo metodo viene riportata nell'Esempio 2.

Metodo (b)

Nel metodo (b), si prepara un amminoalchil-derivato N-protetto di formula 3 facendo reagire un composto di formula 2 con un composto di formula 6



6

(in cui J è un gruppo X oppure Y come definiti sopra) adottando le condizioni di reazione descritte nel metodo (a) di cui sopra. Il metodo (b) è particolarmente adatto per preparare i composti di formula IIa in cui Q contiene un gruppo ammidico oppure un gruppo carbonile.

In generale, i composti di formula 6 sono disponibili in commercio oppure possono venire preparati mediante metodi ben noti nel settore. Per esempio, sono disponibili in commercio aralchil-alogenuri e aralchil-acidi come benzilbromuro, 3,4-diclorobenzilbromuro, acidi fenilacetici e acidi 2-fenilpropionici. Altri composti possono venire preparati da adatte sostanze di partenza come acido fenilacetico, fenilpropanolo, 2-piridinaetanolo, acido nicotinico, ecc., seguendo i procedimenti descritti per la sintesi dei composti di formula 4 e 5 nel metodo (a) di cui sopra. I composti di formula 6 in cui Q è una catena alchilenica interrotta con un

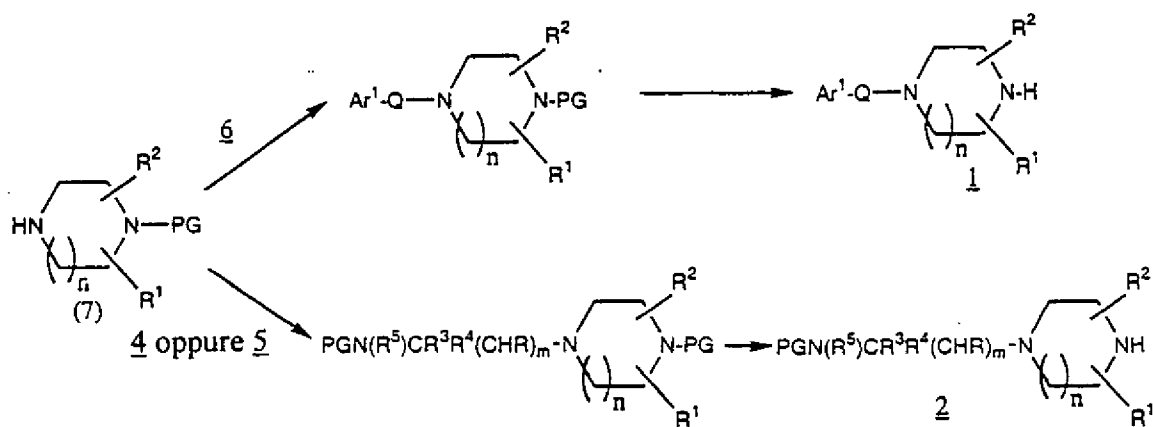
gruppo ammidico e J è un alogeno oppure un gruppo solfonilossi possono venire preparati seguendo i procedimenti descritti nel Brevetto U.S. No. 4.880.808.

Trasformazione dei composti di formula 3 nei composti di formula IIa

Nello Stadio 2, gli amminoalchil-derivati N-protetti di formula 3, sintetizzati nello Stadio 1 per mezzo del metodo (a) oppure (b), vengono trasformati in un composto di formula IIa mediante allontanamento del gruppo di protezione del gruppo amminico. Le condizioni adottate dipendono dalla natura del gruppo di protezione. Per esempio, se il gruppo di protezione è il gruppo terz-butossi-carbonile questo viene rimosso nelle condizioni di una reazione di idrolisi acida mentre se questo è il gruppo benzile esso viene rimosso nelle condizioni di una reazione di idrogenazione catalitica.

Un composto di formula IIa, in cui R^5 è diverso da idrogeno può venire preparato, se si desidera, alchilando il corrispondente composto di formula IIa, in cui R^5 è idrogeno tramite un agente di alchilazione R^5Y , in cui Y è un gruppo scindibile in condizioni di alchilazione, adottando le condizioni di reazione descritte nel metodo (a) dello Schema A.

I composti di formula 1 e 2 vengono preparati come indicato di seguito facendo reagire una piperazina oppure una omopiperazina di formula 7 con un composto rispettivamente di formula 6, oppure 4 oppure 5, a cui si fa seguire l'allontanamento del gruppo di protezione del gruppo amminico, adottando le condizioni di reazione descritte nel metodo (a) di cui sopra.

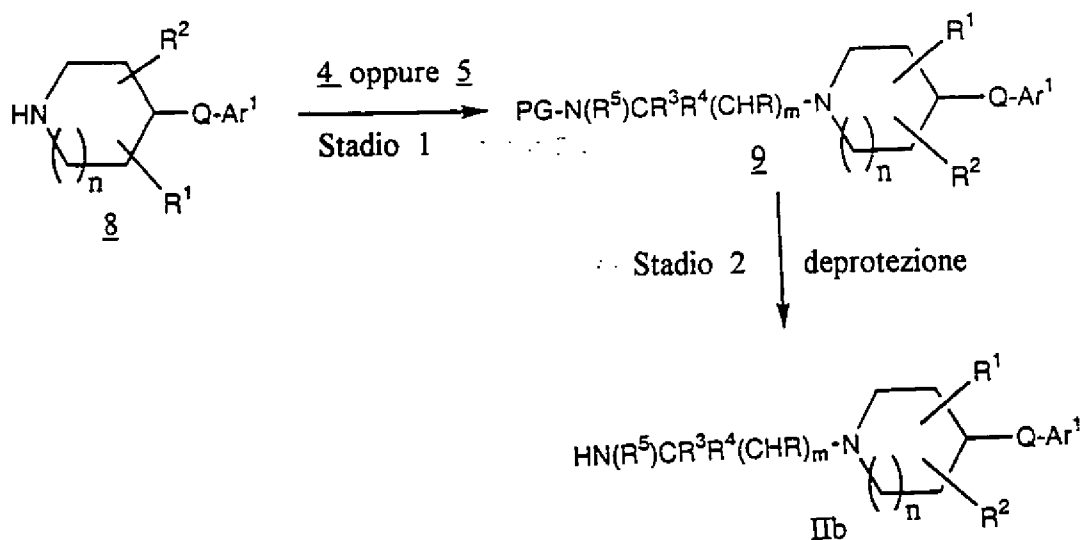


Piperazine e omopiperazine di formula 7 come piperazina, 2 oppure 3-metilpiperazine, omopiperazina sono disponibili in commercio. Le piperazine di formula 7 possono anche venire preparate seguendo i procedimenti descritti nella Pubblicazione del Brevetto Europeo No. 0.068.544 e nel Brevetto U.S. No. 3.267.104. Una descrizione dettagliata della sintesi di un composto di formula 1 in cui n = 1 mediante questo metodo viene riportata negli Esempi 1, 5 e 7.

Preparazione dei composti di formula IIb

Un composto di formula IIb, in cui m è almeno il numero 1 e n, R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Q e Ar¹ sono come definiti nel Sommario dell'invenzione, può venire preparato da un composto di formula 8, in cui n rispettivamente è 0, 1 oppure 2, come viene illustrato nello Schema B che segue.

Schema B



In generale, si prepara un amminoalchil-derivato di formula IIb facendo reagire un composto di formula 8 con un composto di formula 4 oppure 5 (vedere Schema A) ottenendo un amminoalchil-derivato N-protetto di formula 9, a cui si fa seguire l'allontanamento del gruppo di protezione del gruppo amminico. La trasformazione di un composto di formula 8 in un composto di formula IIb viene effettuata

nelle condizioni di reazione descritte nel metodo (a) dello Schema A di cui sopra.

I composti di formula 8, in cui n è 0, 1 oppure 2, possono venire preparati rispettivamente da pirrolidinoni, piperidinoni oppure 4-cheto-ottaidroazepine opportunamente N-protetti mediante procedimenti noti. Alcuni esempi di tali procedimenti vengono descritti di seguito:

(i) Si preparano composti di formula 8, in cui n è 0 oppure 1 e Q è una catena alchilenica facendo reagire rispettivamente un 3-pirrolidinone N-protetto oppure un 4-piperidinone opportunamente N-protetto con un reagente di Wittig $\text{Br}^-(\text{Ph})_3\text{P}^+-\text{alchilene}-\text{Ar}^1$ ottenendo un alchene intermedio. Mediante riduzione del legame olefinico a cui si fa seguire l'allontanamento del gruppo di protezione di N si ottengono quindi i composti di formula 8.

4-idrossipiperidine, 3-pirrolidinoli, 3-pirrolidinoni e 4-piperidinoni sono disponibili in commercio. Una 4-cheto-ottaidroazepina può venire preparata da una 2,4-dicheto-N-benzilesaidroazepina (vedere Hong Hu G. ed Erik Jagdmann Jr., Tet. Lett., 36(21), 3659-62 (1995)) mediante procedimenti noti.

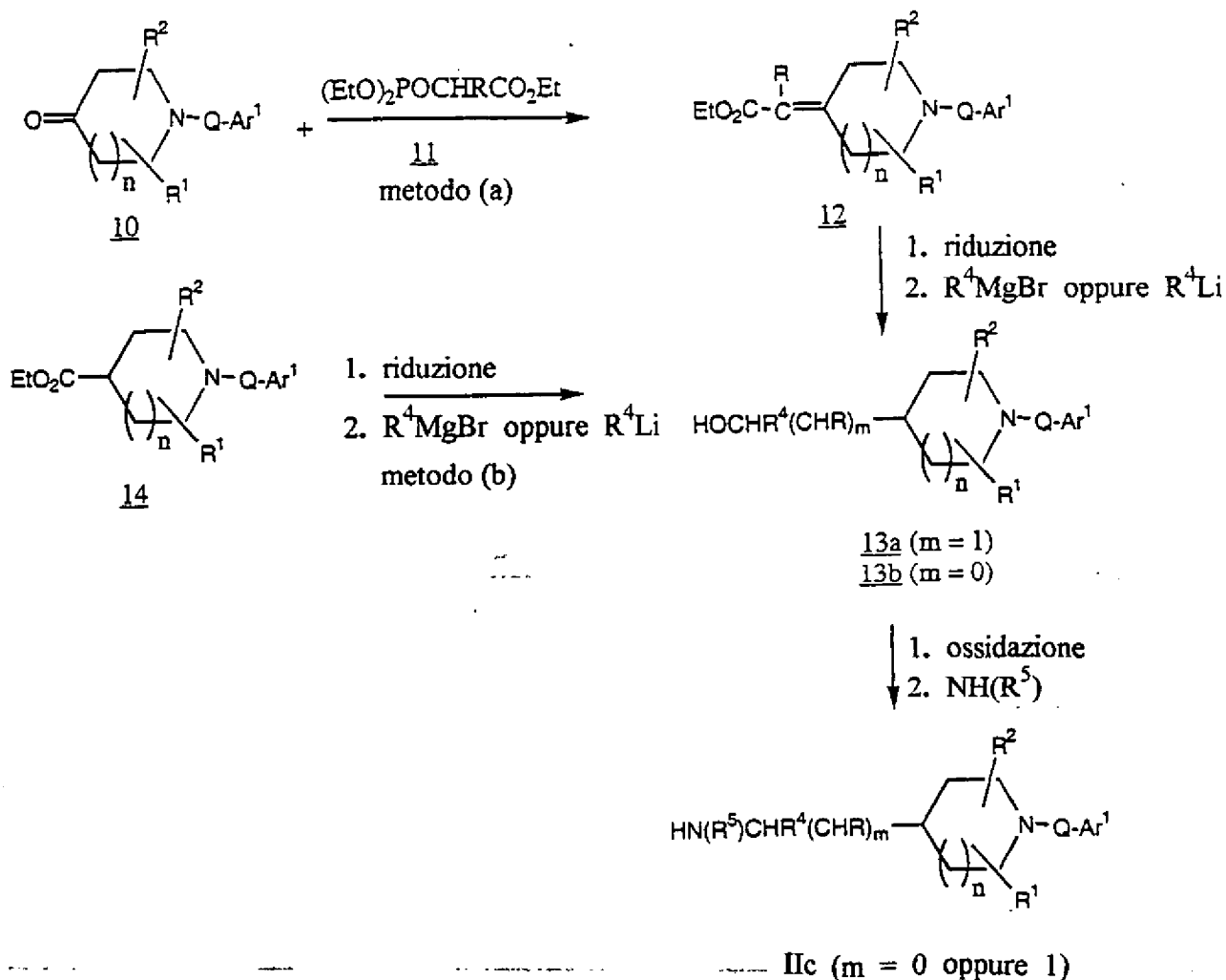
Descrizioni dettagliate della sintesi dei composti di formula IIb mediante questo metodo

vengono riportate negli Esempi 3 e 4.

Preparazione dei composti di formula IIc

Un composto di formula IIc, in cui m è 0 oppure 1, R³ è idrogeno e n, R, R¹, R², R⁴, R⁵, Q e Ar¹ sono come definiti nel Sommario dell'invenzione, può venire preparato da un composto rispettivamente di formula 14 oppure 10, come viene illustrato nello Schema C che segue.

Schema C



Si può preparare un composto di formula IIC, in cui m è il numero 1, come viene mostrato nel metodo (a), facendo reagire un composto di formula 10 con un iluro fosfonato di formula 11 nelle condizioni di una reazione di Wittig, ossia in presenza di una base non-nucleofila forte (per esempio idruro di sodio, sodio-ammide, e simili) e in un adatto solvente organico aprotico (per esempio tetraidrofurano e simili) ottenendo un estere α,β -insaturo di formula 12. L'estere α,β -insaturo di formula 12 viene trasformato nel corrispondente derivato costituito da un alcool 13a ($m = 1$) trasformando dapprima il composto 12 in una aldeide, a cui si fa seguire un trattamento rispettivamente con un reagente organo-metallico come un reagente di Grignard oppure un reagente di organo-litio di formula R^4MgBr oppure R^4Li . Il doppio legame viene ridotto nelle condizioni della reazione di idrogenazione e il gruppo di estere viene ridotto nel gruppo di aldeide con un adatto agente riducente come DIBAL- $H^{\oplus}$. L'alcool 13a viene quindi trasformato in un composto di formula IIC mediante ossidazione del gruppo di alcool nel gruppo di chetone, a cui si fa seguire il trattamento con una ammina di formula $NH(R^5)$ nelle condizioni di una reazione di amminazione riducente. La reazione di

ossidazione viene effettuata con reagenti ossidanti adatti come bicromato di piridinio in un solvente aprotico, per esempio dimetilformammide e simili.

Si può preparare un composto di formula IIc, in cui m è 0, come viene illustrato nel metodo (b), da un composto di formula 14, trasformando il composto 14 nel corrispondente derivato costituito da un alcool 13b ($m = 0$) mediante riduzione del gruppo di estere nel gruppo di aldeide, a cui si fa seguire un trattamento con un adatto reagente organo-metallico. Il composto 13b viene quindi trasformato in un composto di formula IIc, in cui m è 0 effettuando gli stadi di ossidazione e di amminazione riducenti adottando le condizioni di reazione descritte sopra. I composti di formula IIc, in cui m è 0, possono anche venire preparati mediante i procedimenti descritti nella Pubblicazione della Domanda PCT No. WO 92/12128.

I composti di formula 10, in cui n è 0, 1 oppure 2, vengono preparati N-alchilando rispettivamente un 3-pirrolidone, un 4-piperidone oppure una 4-cheto-ottaidroazepina con un composto di formula Ar^1-Q-Y , in cui Y è un gruppo scindibile nelle condizioni di alchilazione, come descritto nel metodo (a)(2) dello Schema A.

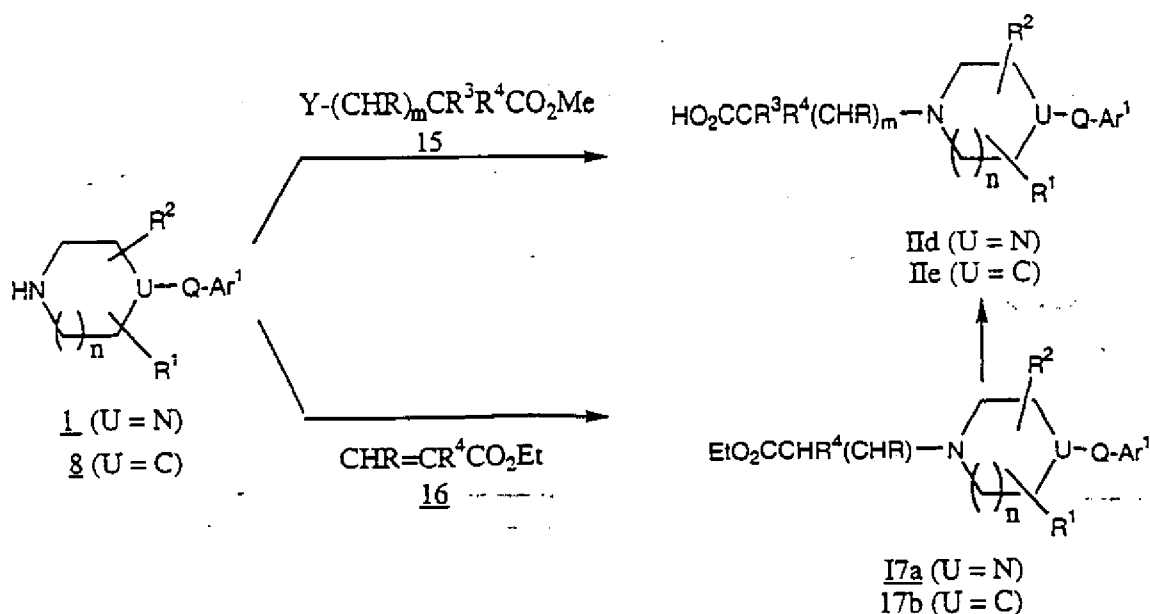
Si preparano i composti di formula 14 ($n = 1$) N-alchilando un etilisonipecotato con un composto di formula $\text{Ar}^1\text{-Q-Y}$, in cui Y è un gruppo scindibile nelle condizioni di alchilazione, come descritto nel metodo (a) dello Schema A.

Una descrizione dettagliata della sintesi di un composto di formula IIc, in cui m è 0 oppure 1, viene riportata rispettivamente negli Esempi 9 e 10.

Preparazione dei composti di formula IIId e IIe

Un carbossialchil-derivato di formula IIId ($U = N$) e IIe ($U = C$), in cui m, n, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Q e Ar^1 sono come definiti nel Sommario dell'invenzione, può venire preparato da un composto rispettivamente di formula 1 oppure 8, come viene illustrato nello Schema D che segue.

Schema D



Si prepara un carbossi-derivato di formula IIId oppure IIe, come viene mostrato sopra, facendo reagire un composto di formula 1 oppure 8 con un agente di alchilazione di formula 15, in cui Y è alogeno oppure un gruppo solfonilossi, a cui si fa seguire l'idrolisi del gruppo di estere. La reazione di alchilazione viene effettuata nelle condizioni di reazione descritte in precedenza (vedere Schema A metodo (a)). L'idrolisi del gruppo di estere viene effettuata in presenza di una base (acquosa (per esempio idrossido di sodio, idrossido di litio, e simili) in un solvente organico alcoolico come metanolo, etanolo, e simili. La reazione decorre a temperatura ambiente oppure sotto riscaldamento. Come alternativa, si prepara un carbossietil-derivato di formula IIId oppure IIe, in cui R^3 è idrogeno facendo reagire un composto di formula 1 oppure 8 con un estere α,β -insaturo di formula 16 nelle condizioni di una reazione di addizione di Michael, ossia in presenza di una base adatta come un metossido e in un solvente organico protico (per esempio metanolo, etanolo, e simili) ottenendo un derivato 3-propionato rispettivamente di formula 17a oppure 17b. Mediante idrolisi del gruppo di estere in 17a oppure 17b si ottiene

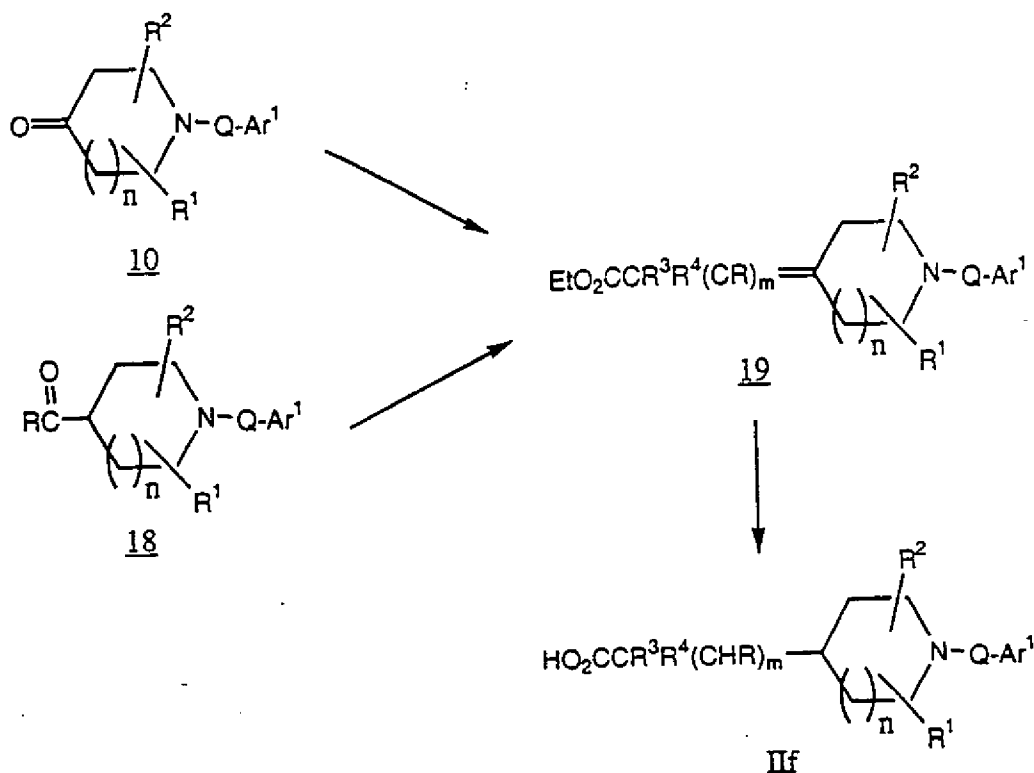
quindi il corrispondente carbossietil-derivato rispettivamente di formula IIId oppure IIe, in cui R^3 è idrogeno.

I composti di formula 1 oppure 8 vengono preparati come descritto in precedenza rispettivamente negli Schemi A e B. I composti di formula 15 e 16 o sono disponibili in commercio oppure possono venire preparati mediante metodi noti nel settore. Per esempio, sono disponibili in commercio α -acidi ed esteri α,β -insaturi come metil 2-bromo-2-metilpropionato, metil 2-bromopropionato, metil 3-bromo-2-metilpropionato, metil α -bromofenilacetato, metilmetacrilato. Una descrizione dettagliata della sintesi di una carbossietilpiperazina di formula IIId mediante questo metodo viene riportata nell'Esempio 6.

Preparazione dei composti di formula IIIf

Un carbossialchil-derivato di formula IIIf, in cui n , m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Q e Ar^1 sono come definiti nel Sommario dell'invenzione, può venire preparato da un composto rispettivamente di formula 17 oppure 18, come viene illustrato nello Schema E che segue.

Schema E



Un carbossialchil-derivato di formula II f può venire preparato facendo reagire un composto di formula 10 oppure 18 con un reagente di Wittig di formula $\text{Br}^-(\text{Ph}_3\text{P})(\text{CHR})_m\text{CR}^3\text{R}^4\text{CO}_2\text{Et}$, a cui si fa seguire una riduzione del doppio legame e una idrolisi del gruppo di estere nel gruppo di acido nell'estere insaturo 19 che si ottiene, come descritto in precedenza. Come alternativa, composti di formula II f possono venire preparati dal composto 18 (in cui R è idrogeno oppure alchile) seguendo i procedimenti di reazione descritti per la sintesi del composto 4, in cui X è carbossile nello Schema A, metodo (a).

Si possono preparare i composti di formula 18 da composti di formula 14 mediante metodi ben noti nel settore.

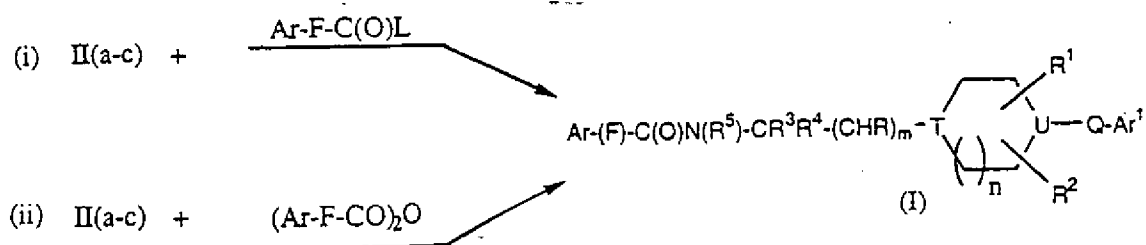
I composti di formula II(d-f) vengono usati per la sintesi di un composto di formula (I), in cui E è una amide inversa, ossia $-N(R^6)CO-$.

Sintesi di composti di formula (I) da composti di formula II(a-f)

Si preparano composti di formula (I) da composti di formula II(a-f) come descritto negli Schemi F - J che seguono.

Si preparano composti di formula (I), in cui E è $-C(O)N(R^5)-$ come descritto nello Schema F che segue.

Schema F



Un composto di formula (I), in cui E è un gruppo di amide può venire preparato:

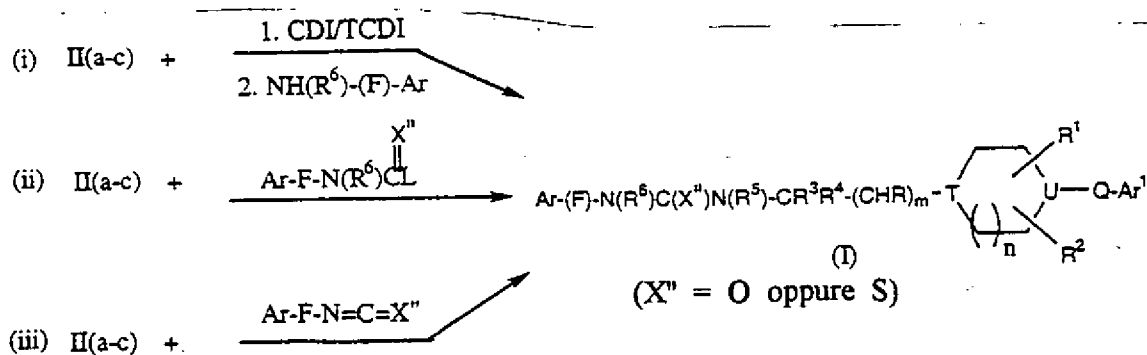
(i) facendo reagire un composto di formula II(a-c) con un reagente di acilazione Ar-F-C(O)L , in cui L è un gruppo scindibile nelle condizioni di acilazione, come un alogeno (in particolare cloro

oppure bromo) oppure una imidazolidine. Adatti solventi per la reazione comprendono solventi polari aprotici (per esempio diclorometano, THF, diossano, e simili). Quando come agente acilante si usa un acilalogenuro, la reazione viene effettuata in presenza di una base organica non-nucleofila (per esempio trietilammina oppure piridina, preferibilmente piridina); oppure

(ii) riscaldando un composto di formula II(a-c) con un'anidride di un acido. Adatti solventi per la reazione sono tetraidrofurano, diossano, e simili. Descrizioni dettagliate della trasformazione di un composto di formula IIa e IIb in composti di formula (I), in cui n è il numero 1 ed E è -C(O)NH- vengono riportate negli Esempi 1, 3, 4, 5 e 10.

Composti di formula (I), in cui E è -N(R⁶)C(O)N(R⁵)- oppure -N(R⁶)C(S)N(R⁵)-, vengono preparati come descritto nello Schema G che segue.

Schema G



Un composto di formula (I), in cui E è un gruppo

di urea/tiourea, può venire preparato:

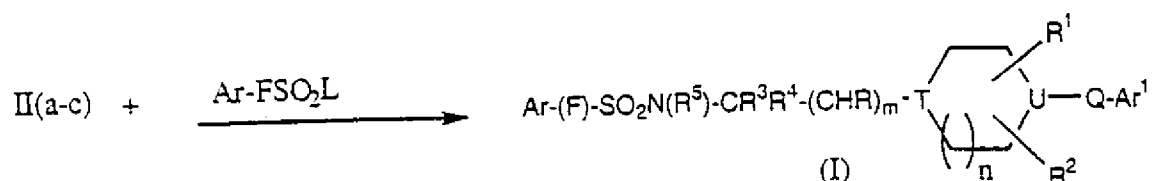
- (i) facendo reagire un composto di formula II(a-c) con un agente attivante come carbonil-diimmidazolo/tiocarbonil-diimmidazolo, a cui si fa seguire uno spostamento nucleofilo del gruppo immidazolo con un'ammina primaria oppure secondaria. La reazione avviene a temperatura ambiente. Adatti solventi comprendono solventi organici polari (per esempio tetraidrofurano, diossano, e simili);
- (ii) facendo reagire un composto di formula II(a-c) con un carbammoil/tiocarbammoil-alogenuro. La reazione viene effettuata in presenza di una base organica non-nucleofila. Adatti solventi per la reazione sono diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetraidrofurano oppure piridina; oppure
- (iii) facendo reagire un composto di formula II(a-c) con un isocianato/isotiocianato in un solvente organico aprotico (per esempio benzene, tetraidrofurano, dimetilformammide, e simili).

Una descrizione dettagliata della trasformazione di un composto di formula IIa in un composto di formula (I), in cui n è il numero 1 ed E è -NHC(O)NH- oppure $\text{-N(R}^6\text{)C(S)N(R}^5\text{)-}$, viene riportata negli Esempi 2 e 8. Una descrizione dettagliata della trasformazione di un composto di formula IIc, in cui m è 0 in un

composto di formula (I), in cui E è -NHC(O)NH- , viene riportata nell'Esempio 9.

Composti di formula (I), in cui E è $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)-$ vengono preparati come descritto nello Schema H che segue.

Schema H



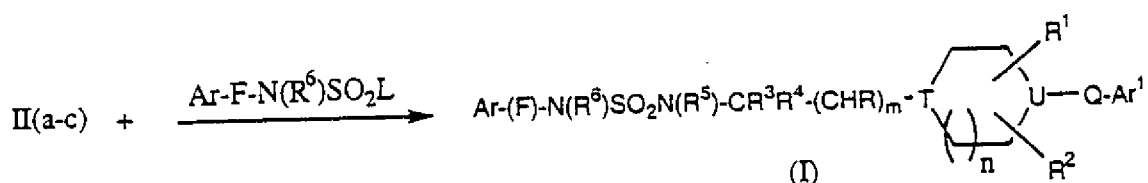
Un composto di formula (I), in cui E è un gruppo solfonammidico, può venire preparato facendo reagire un composto di formula II(a-c) con un solfonil-alogenuro, adottando le condizioni di reazione descritte nel metodo (i) dello Schema F. I solfonil-alogenuri sono disponibili in commercio oppure possono venire preparati mediante metodi come quelli descritti in (1) Langer, R.F.; *Can. J. Chem.* 61, 1583-1592, (1983); (2) Aveta, R. et al.; *Gazzetta Chimica Italiana*, 116, 649-652, (1986); (3) King, J.F. e Hillhouse, J.H.; *Can. J. Chem.*; 54, 498, (1976); e (4) Szymonifka, M.J. e Haeck, J.V.; *Tet. Lett.*; 30, 2869-2872, (1989).

Una descrizione dettagliata della trasformazione

di un composto di formula IIa in un composto di formula (I), in cui n è il numero 1 ed E è $-N(R^6)SO_2-$, viene riportata nell'Esempio 7.

Composti di formula (I), in cui E è $-N(R^6)SO_2N(R^5)-$, vengono preparati come descritto nello Schema I che segue.

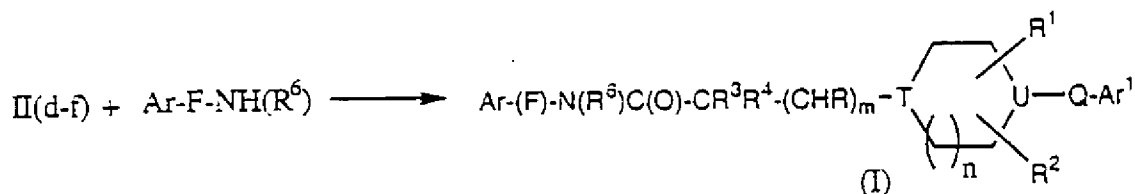
Schema I



Un composto di formula (I), in cui E è un gruppo di solfammine, può venire preparato facendo reagire un composto di formula II(a-c) con un solfammoil-alogenuro, adottando le condizioni di reazione descritte nel metodo (i) dello Schema E. Solfammoil-alogenuri sono disponibili in commercio oppure possono venire preparati mediante metodi come quelli descritti in Graf, R.; *Brevetto Tedesco*, 931225 (1952) e Catt, J.D. e Matler, W.L.; *J. Org. Chem.*, 39, 566-568, (1974).

Composti di formula (I), in cui E è $-N(R^6)C(O)-$, vengono preparati come descritto nello Schema J che segue.

Schema J



Un composto di formula (I), in cui E è un'amide inversa, può venire preparato facendo reagire un composto di formula II(d-f) con una ammina in presenza di un adatto agente di copulazione (per esempio N,N-dicicloesilcarbodiimide, 1-(3-dimetilamminopropil)-3-etilcarbodiimide, e simili) in un adatto solvente organico come cloruro di metilene, tetraidrofurano, dimetilformammide, e simili. Una descrizione dettagliata della trasformazione di un composto di formula II(d-f) in un composto di formula I, in cui n è il numero 1 ed E è -NHC(O)-, viene riportata nell'Esempio 6.

I composti dell'invenzione sono antagonisti dei recettori CCR-3 e inibiscono il reclutamento degli eosinofili da parte di chemochine CCR-3 come RANTES, eotaxina, MCP-2, MCP-3 e MCP-4. I composti di questa invenzione e le composizioni che li contengono sono utili nel trattamento di malattie indotte da eosinofili come malattie infiammatorie oppure

allergiche e tra queste sono comprese malattie allergiche dell'apparato respiratorio, come asma, rinite allergica, malattie dei polmoni da ipersensibilità, polmonite da ipersensibilità, polmoniti eosinofile (per esempio polmonite eosinofila cronica); malattie infiammatorie dell'intestino (per esempio malattia di Crohr e colite ulcerosa); e psoriasi e dermatosi infiammatorie come dermatite ed eczema.

L'attività antagonistica CCR-3 dei composti della presente invenzione è stata misurata mediante prove *in vitro* per esempio legame con ligandi di prove di chemotassi come descritto più dettagliatamente negli Esempi 15, 16 e 17. Si è esaminata l'attività *in vivo* nell'asma provocata da ovalbumina in un modello Balb/c Mice come descritto più dettagliatamente nell'Esempio 18.

In generale, i composti della presente invenzione verranno somministrati in una quantità terapeuticamente efficace adottando uno qualsiasi dei metodi accettati per la somministrazione di sostanze che esplicano attività simili. L'effettiva quantità del composto della presente invenzione, ossia della sostanza attiva, dipenderà da numerosi fattori, per esempio la gravità della malattia da trattare, l'età

e lo stato di salute relativo del soggetto, l'efficacia del composto usato, la via di somministrazione e la forma di somministrazione e altri fattori.

Quantità terapeuticamente efficaci dei composti di formula (I) possono essere comprese circa tra 0,05 e 20 mg/kg di peso corporeo del soggetto ricevente, per giorno; preferibilmente circa 0,1-10 mg/kg/giorno. Così, per una somministrazione ad una persona avente un peso di 70 kg, l'intervallo di dosaggio, nel modo più preferibile, dovrà essere circa 7 mg fino a 0,7 g per giorno.

In generale, i composti della presente invenzione verranno somministrati sotto forma di composizioni farmaceutiche adottando uno qualsiasi dei seguenti metodi: somministrazione orale, mediante inalazione (per esempio inalazione intranasale oppure orale) oppure parenterale (per esempio, intramuscolare, endovenosa oppure sottocutanea). Un modo di somministrazione preferito è il metodo di somministrazione per via orale nel quale si impiega un regime di dosaggio opportunamente giornaliero che può venire regolato a seconda del grado di dolore. Le composizioni possono assumere la forma di compresse, pillole, capsule, prodotti semisolidi, polveri,

formulazioni a cessione protratta, soluzioni, sospensioni, elisir oppure qualsiasi altra composizione opportuna. Un altro modo preferito per la somministrazione dei composti della presente invenzione è l'inalazione. Questo è un metodo efficace per cedere una sostanza terapeutica direttamente alle vie respiratorie per il trattamento di malattie come asma e altre malattie delle vie respiratorie simili oppure correlate (vedi brevetto U.S. 5.607.915).

La scelta della formulazione dipende da diversi fattori per esempio dal modo di somministrazione del farmaco e della biodisponibilità della sostanza che costituisce il farmaco. Per la cessione tramite inalazione, il composto può venire formulato sotto forma di soluzioni oppure sospensioni liquide, propellenti per aerosol oppure polveri secche e può venire introdotto in un adatto apparecchio di somministrazione per effettuare la somministrazione. Esistono tre tipi di dispositivi di inalazione farmaceutici-inalatori nebulizzatori, inalatori con dose misurata (MDI) e inalatori per polveri secche (DPI). I dispositivi nebulizzatori producono un flusso di aria ad elevata velocità che fa sì che le sostanze terapeutiche (che sono state formulate in

forma liquida) provochino la formazione di uno spruzzo sotto forma di una nebbia che viene trasportata nelle vie respiratorie del paziente. I MDI tipicamente hanno la formulazione confezionata con un gas compresso. All'atto dell'impiego, il dispositivo scarica una quantità misurata di sostanza terapeutica mediante un gas compresso, realizzando così un metodo affidabile per la somministrazione di una certa quantità di sostanza attiva. I DPI somministrano sostanze terapeutiche sotto forma di una polvere liberamente scorrevole che può venire dispersa nel flusso di aria di inspirazione del paziente durante la respirazione nel caso in cui si impieghi il suddetto dispositivo. Allo scopo di ottenere una polvere liberamente scorrevole, la sostanza terapeutica viene formulata con un eccipiente, per esempio lattosio. Una quantità misurata della sostanza terapeutica viene conservata sotto forma di capsule e viene somministrata al paziente ogni volta che si fa funzionare il dispositivo. Recentemente, si sono sviluppate formulazioni farmaceutiche in particolare per farmaci che presentano una scarsa biodisponibilità sulla base del principio che la biodisponibilità può venire fatta aumentare facendo aumentare l'area

superficiale, ossia, facendo diminuire le dimensioni delle particelle. Per esempio, il Brevetto U.S. No. 4.107.288 descrive una formulazione farmaceutica costituita da particelle aventi diametri compresi tra 10 e 1.000 nm, nelle quali la sostanza attiva è supportata su una matrice reticolata di macromolecole. Il Brevetto U.S. No. 5.145.684 descrive la produzione di una formulazione farmaceutica nella quale il farmaco viene polverizzato fino ad ottenere nanoparticelle (particelle aventi un diametro medio di 400 nm) in presenza di una sostanza che modifica le caratteristiche di superficie e quindi viene dispersa in un mezzo liquido ottenendo così una formulazione farmaceutica che presenta una biodisponibilità notevolmente elevata.

Le composizioni, in generale, sono costituite da un composto di formula (I) in combinazione con almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile. Eccipienti accettabili sono non-tossici, favoriscono la somministrazione e non influiscono negativamente sull'effetto terapeutico favorevole del composto avente la formula (I). Tale eccipiente può essere qualsiasi liquido, semisolido, oppure, nel caso di una composizione aerosol, qualsiasi eccipiente

gassoso che, in generale, è reperibile per coloro che sono esperti nel settore.

Tra gli eccipienti farmaceutici solidi sono compresi amido, cellulosa, talco, glucosio, lattosio, saccarosio, gelatina, malto, riso, farina, creta, gel di silice, stearato di magnesio, stearato di sodio, glicerol-monostearato, cloruro di sodio, latte scremato essiccato e simili. Gli eccipienti liquidi e gli eccipienti semisolidi possono venire scelti da glicerolo, glicol propilenico, acqua, etanolo e diversi olii, ivi compresi gli olii di petrolio, gli olii animali, vegetali oppure di origine sintetica, per esempio, olio di arachidi, olio di semi di soia, olio minerale, olio di sesamo, ecc. Tra le sostanze-veicolo liquide preferite, in particolare per soluzioni iniettabili, sono comprese acqua, soluzione salina, soluzione acquosa di destrosio e glicoli.

Si possono usare gas compressi per disperdere un composto della presente invenzione sotto forma di un aerosol. Gas inerti adatti per questo scopo sono azoto, anidride carbonica, ecc.

Altri eccipienti farmaceutici adatti e le loro formulazioni sono descritti in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, edito da E.W. Martin (Mack Publishing Company, 18^a ed., 1990).

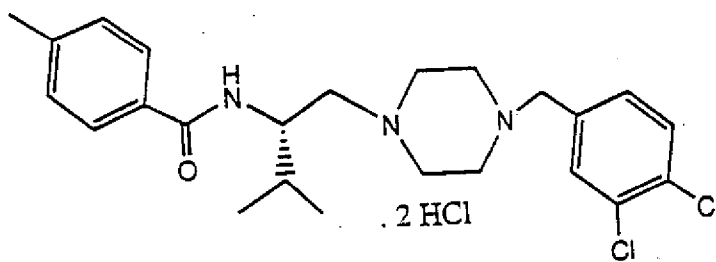
La concentrazione del composto in una formulazione può variare entro un ampio intervallo adottato da coloro che sono esperti nel settore. Tipicamente, la formulazione conterrà, su una base di percentuale in peso (% in peso), da circa 0,01 a 99,99% in peso di un composto di formula (I), riferito alla formulazione totale, il complemento a 100% essendo costituito da uno o più adatti eccipienti farmaceutici. Preferibilmente, il composto è presente in una concentrazione di circa 1-80% in peso. Formulazioni farmaceutiche rappresentative contenenti il composto di formula (I) sono descritte nell'Esempio 14.

Esempi

Esempi di Sintesi

Esempio 1

Sintesi di sale bicloridrato della N-{1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-4-metilbenzammide



Stadio 1

Si è aggiunto 3,4-diclorobenzilbromuro (35,20 g, 150 mmoli) ad una soluzione di N-(terz-butossicarbonil)piperazina (24,84 g, 130 mmoli) e trietilammia (20,91 ml, 150 mmoli) in cloroformio (100 ml) nel corso di 30 minuti. Dopo 1 ora, si è diluita la miscela di reazione con etilacetato e si è fatto precipitare il prodotto sotto forma di sale cloridrato aggiungendo una soluzione di acido cloridrico acquoso 1 N. Il prodotto solido è stato filtrato, lavato con acqua e quindi nuovamente posto in sospensione in etilacetato. Si sono aggiunti 2 equivalenti di soluzione acquosa di idrossido di sodio 1 N e si è estratta l'ammina libera in etilacetato. Si è separato lo strato organico, lo si è anidrificato su solfato di magnesio, lo si è filtrato e lo si è concentrato ottenendo così la 1-(terz-butossicarbonil)-4-(3,4-diclorobenzil)piperazina (45 g).

Stadio 2

Si è aggiunto acido trifluoroacetico (75 ml, 974 mmoli) ad una soluzione di 1-(terz-butossicarbonil)-4-(3,4-diclorobenzil)piperazina (45 g, 130 mmoli) in cloroformio (75 ml). Si è sottoposta ad agitazione la miscela di reazione per 1 ora a temperatura ambiente e quindi la si è alcalinizzata con una soluzione di

idrossido di sodio. Si è estratto il prodotto in etilacetato, si è lavato lo strato organico con soluzione di bicarbonato di sodio, lo si è anidrificato su solfato di magnesio e lo si è concentrato sotto vuoto ottenendo così la 1-(3,4-diclorobenzil)-piperazina (35,8 g) sotto forma di un prodotto solido.

Stadio 3

Si è aggiunto 1-(3-dimetilamminopropil)-3-etilcarbodiimmide cloridrato (5,08 g, 26,5 mmoli) ad una soluzione di 1-(3,4-diclorobenzil)piperazina (5 g, 20,4 mmoli) e di L-Boc-valina (5,76 g, 26,5 mmoli) in cloruro di metilene. Dopo 2 ore, il prodotto è stato estratto in etilacetato. Lo strato organico è stato lavato con soluzione di bicarbonato di sodio, è stato anidrificato su solfato di magnesio, filtrato e concentrato sotto vuoto. Effettuando la cromatografia in colonna con esani/etilacetato (1:1) come eluente si è ottenuta la 1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilcarbonil]-N-(terz-butossicarbonil)-2-metilpropilammina (5,46 g) sotto forma di un materiale espanso.

Stadio 4

Si è aggiunta una soluzione eterea di acido cloridrico 1 N (80 ml, 80 mmoli) ad una soluzione di 1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilcarbonil]-

N-(terz-butossicarbonil)-2-metilpropilammina (4,28 g, 9,64 mmoli) in metanolo (50 ml) e si è riscaldata la miscela di reazione a 70°C. Dopo 2,5 ore, si è concentrata la miscela di reazione e si è posto in sospensione il prodotto solido in etere, si è filtrato e si è ottenuta così la 1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilcarbonil]-N-(terz-butossicarbonil)-2-metilpropilammina sotto forma del sale bicloridrato. Si è sciolto il prodotto in acqua, si è trattato con trietilammina (4,0 ml, 28,9 mmoli) e si è estratta l'ammina libera in etilacetato. Lo strato in etilacetato è stato anidrificato su solfato di magnesio, è stato filtrato e concentrato ottenendo così la 1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilcarbonil]-N-(terz-butossicarbonil)-2-metilpropilammina (3,2 g) sotto forma di ammina libera.

Stadio 5

Si è aggiunta una soluzione di diborano 1,0 M in tetraidrofurano (65,2 ml, 65,2 mmoli) ad una soluzione di 1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilcarbonil]-N-(terz-butossicarbonil)-2-metilpropilammina (3,2 g, 9,3 mmoli) in tetraidrofurano (15 ml). Si è riscaldata la miscela a riflusso sotto atmosfera di azoto per 2 ore e quindi la si è concentrata sotto vuoto. Si è sciolto il residuo in metanolo, si è

acidificato con soluzione di acido cloridrico 6 N (50 ml) e quindi si è nuovamente riscaldato a 70°C. Dopo riscaldamento per 1 ora, si è raffreddata la miscela di reazione, la si è alcalinizzata con una soluzione di idrossido di sodio e si è estratto il prodotto in etilacetato. Si è lavato lo strato in etilacetato con soluzione di bicarbonato di sodio, si è anidrificato su solfato di magnesio, si è filtrato il concentrato ottenendo così la 1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)-piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropilammina (3,53 g) sotto forma di un olio.

Stadio 6

Si è aggiunto p-toluoilcloruro (0,48 ml, 3,63 mmoli) ad una soluzione di 1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropilammina (1 g, 3,0 mmoli) e trietilammina (0,633 ml, 4,54 mmoli) in cloruro di metilene, sotto atmosfera di azoto. Dopo 1 ora, si è estratto il prodotto in etilacetato, si è lavato lo strato organico con soluzione di bicarbonato di sodio, lo si è anidrificato su solfato di magnesio, lo si è filtrato e lo si è concentrato sotto vuoto. Effettuando la cromatografia in colonna con esani/etilacetato (1:2) si è ottenuta la N-{1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-4-metilbenzammide (1,2 g) sotto forma di un

olio. Si è sciolta l'ammina libera in etere e si sono aggiunti 3,5 equivalenti di soluzione eterea di HCl 1 N (10,7 ml). Filtrando il prodotto solido ottenuto si è ottenuta la N-{1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)-piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-4-metilbenzammide (1,2 g) sotto forma di sale bicloridrato, p.f. 227.8-228,9°C.

1. Procedendo come descritto nell'Esempio 1, Stadi 1-4 di cui sopra, ma sostituendo la L-Boc-valina nello Stadio 3 con DL-Boc-valina si è ottenuta la 1-(RS)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilcarbonil]-2-metilpropilammina che, all'atto della riduzione (Stadio 5) e della reazione con 3,4-metilendirossibenzoilcloruro (Stadio 6) ha dato la N-{1-(RS)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-3,4-metilendirossibenzammide.

2. Procedendo come descritto nell'Esempio 1, Stadi 1-4 di cui sopra, ma sostituendo la L-Boc-valina nello Stadio 3 con L-Boc-terz-leucina (reperibile in commercio dalla Fluka) si è ottenuta la 1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilcarbonil]-2,2-dimetilpropilammina che è stata ridotta a 1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)-piperazin-1-ilmetil]-2,2-metilpropilammina (Stadio 5) e quindi è stata fatta reagire con:

4-metilsolfonilbenzoilcloruro;

4-acetossibenzoilcloruro;

4-N,N-dimetilamminobenzoilcloruro;

5-metil-2-tenoilcloruro; e

4-metilbenzoilcloruro, ottenendo così

sale bicloridrato della N-{1(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2,2-dimetilpropil}-4-metilsolfonilbenzammide, p.f. 190-191°C;

sale bicloridrato della N-{1(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2,2-dimetilpropil}-4-acetossibenzammide, p.f. 241-242°C;

sale bicloridrato della N-{1(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2,2-dimetilpropil}-4-N,N-dimetilamminobenzammide, p.f. 101,5-105°C;

sale bicloridrato della N-{1(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2,2-dimetilpropil}-5-metil-2-tiofencarbossammide, p.f. 249-253°C; e

sale bicloridrato della N-{1(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2,2-dimetilpropil}-4-N,N-metilbenzammide, mediante il seguente procedimento negli Stadi 5 e 6 di cui sopra.

3. Procedendo come descritto nell'Esempio 1, Stadi 1-4 di cui sopra, ma sostituendo la L-Boc-valina nello Stadio 3 con DL-Boc-terz-leucina si è ottenuta la 1-(RS)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilcarbonil]-2,2-metilpropilammina che è stata

ridotta a 1-(RS)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2,2-metilpropilammina (Stadio 5) e questo prodotto è stato fatto reagire con:

3-cianobenzoilcloruro; e

3,4-difluorobenzilcloruro, ottenendo così

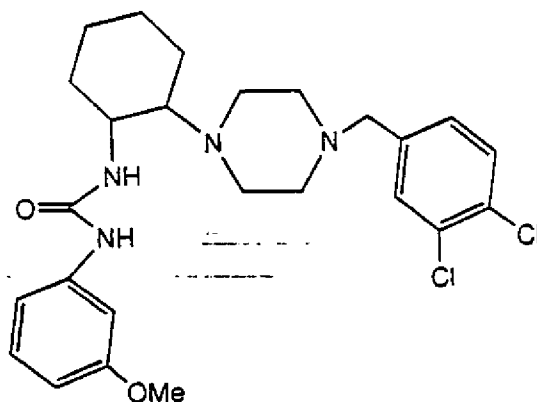
N-{1(RS)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2,2-dimetilpropil}-3-cianobenzammide; e
rispettivamente

N-{1(RS)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2,2-dimetilpropil}-3,4-difluorobenzammide.

4. Procedendo come descritto nell'Esempio 1, ma sostituendo la N-(terz-butossicarbonil)piperazina nello Stadio 1 con 3-metil-N-(terz-butossicarbonil)-piperazina e con L-Boc-valina nello Stadio 3 con DL-Boc-valina si è ottenuto il sale bicloridrato della N-{1-(RS)-[3-metil-4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-4-metilbenzammide.

Esempio 2

Sintesi di 1-{2-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-il]cicloesil}-3-(3-metossifenil)urea



Stadio 1

Una miscela di 1-nitrocicloesene (311 mg, 2,45 mmoli), diclorobenzilpiperazina [preparata come descritto nell'Esempio 1] (600 mg, 2,45 mmoli) e trietilammina (512 μ l, 3,68 mmoli) in cloruro di metilene (10 ml) è stata sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente sotto atmosfera di azoto per 17 ore. La miscela di reazione è stata diluita con etilacetato, è stata lavata con una soluzione acquosa di bicarbonato di sodio, anidrificata su solfato di magnesio e concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato cromatografato con esani/etilacetato (2:1) come eluente ottenendo così la 1-(3,4-diclorobenzil)-4-(2-nitrocicloesil)piperazina (461 mg) sotto forma di un olio.

Stadio 2

Si è aggiunto ossido di platino (IV) (15 mg, 0,07 mmoli) ad una soluzione di 1-(3,4-diclorobenzil)-4-(2-nitrocicloesil)piperazina (187 mg, 0,50 mmoli) in acido acetico glaciale (5 ml). Si è sottoposta ad agitazione la miscela di reazione sotto atmosfera di idrogeno a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela di reazione è stata quindi filtrata attraverso un pannello di celite. Il filtrato è stato alcalinizzato con una soluzione di idrossido di sodio al 15% e il prodotto è stato estratto in etilacetato.

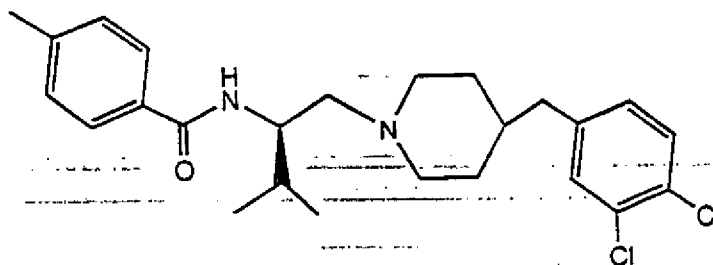
Lo strato organico è stato anidrificato su solfato di magnesio, filtrato e concentrato sotto vuoto ottenendo così la 1-(3,4-diclorobenzil)-4-(2-amminocicloesil)piperazina (119 mg) sotto forma di un olio.

Stadio 3

Una soluzione di 1-(3,4-diclorobenzil)-4-(2-amminocicloesil)piperazina (100 mg, 0,29 mmoli) e di 3-metossifenilisocianato (38 µl, 0,29 mmoli) in cloruro di metilene (5 ml) è stata sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente. Dopo 17 ore, il prodotto è stato estratto con etilacetato, lavato con soluzione di bicarbonato, anidrificato su solfato di magnesio e concentrato sotto vuoto. Effettuando la cromatografia in colonna con cloruro di metilene/metanolo (97:3) come eluente si è ottenuta la 1-{2-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-il]-cicloesil}-3-(3-metossifenil)urea (64 mg) sotto forma di un olio costituito dal diastereomero trans.

Esempio 3

Sintesi di N-{1-(5)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-4-metilbenzammide



Stadio 1

Si è aggiunto n-butillitio (43,2 ml, 2 M in pentano, 108 mmoli) lentamente ad una sospensione raffreddata con ghiaccio di bromuro di 3,4-diclorobenziltrifenilfosfonio (54 g, 108 mmoli) (preparato sottoponendo ad agitazione quantità equimolari di 3,4-diclorobenzilbromuro e di trifenilfosfina in THF a 65°C durante la notte) in THF anidro (500 ml) sotto atmosfera di argon. Dopo 15 minuti, si è lasciata riscaldare la miscela di reazione a temperatura ambiente e la si è sottoposta ad agitazione ancora per 2 ore. Si è aggiunto 1-terz-butossicarbonil-4-piperidone (21,42 g, 108 mmoli) e si è continuato a sottoporre ad agitazione durante la notte. Si è aggiunto esano (2 litri), si è sottoposta ad agitazione la miscela di reazione e quindi la si è filtrata. Si è concentrato il filtrato sotto vuoto ottenendo così 41,8 g di una gomma di colore arancione. Effettuando la cromatografia in colonna su 0,5 kg di silice di tipo per cromatografia rapida, eluendo con un gradiente di 70% di cloruro di metilene/esano attraverso cloruro di metilene 100% seguito da un gradiente di 1% di metanolo/cloruro di metilene attraverso metanolo 5%/cloruro di metilene si è ottenuta la 1-(terz-butossicarbonil)-4-(3,4-

diclorobenzilidene)piperidina (29 g) sotto forma di un olio di colore marrone chiaro.

Stadio 2

Si è aggiunto ossido di platino (0,3 g) ad una soluzione di 1-(terz-butossicarbonil)-4-(3,4-diclorobenzilidene)piperidina (29 g, 84,7 mmoli) in etilacetato (500 ml) e si è sottoposta ad agitazione la miscela durante la notte sotto atmosfera di idrogeno. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso celite e il filtrato è stato concentrato ottenendo così la 1-(terz-butossicarbonil)-4-(3,4-diclorobenzil)piperidina (30 g) sotto forma di un olio di colore marrone.

Stadio 3

Si è aggiunto acido trifluoroacetico (50 ml) ad una soluzione di 1-(terz-butossicarbonil)-4-(3,4-diclorobenzil)piperidina (24 g, 69,7 mmoli) in cloruro di metilene (150 ml) e si è sottoposta ad agitazione la miscela di reazione per 1 ora. Si è allontanato il solvente a pressione ridotta, quindi si è aggiunto etilacetato (200 ml) e si è alcalinizzata la miscela ottenuta con soluzione acquosa di idrossido di sodio 1 N. Lo strato organico è stato separato, anidrificato su solfato di magnesio e il solvente è stato allontanato a pressione ridotta

ottenendo così la 4-(3,4-diclorobenzil)piperidina (17,1 g) sotto forma di un prodotto solido di colore bruno chiaro.

Stadio 4

Si sono aggiunti *L*-Boc-valina (1,3 g, 5,98 mmoli) e 1-(3-dimetilamminopropil)-3-etilcarbodiimmide (1,15 g, 5,98 mmoli) sono stati aggiunti ad una soluzione di 4-(3,4-diclorobenzil)piperidina (1,12 g, 4,57 mmoli) in cloruro di metilene (15 ml) e la miscela di reazione è stata sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente sotto atmosfera di argon. Dopo 3 ore, i solventi sono stati allontanati sotto vuoto e si sono aggiunti acqua (10 ml) ed etilacetato (25 ml). Lo strato organico è stato separato, anidrificato su solfato di magnesio e concentrato a pressione ridotta. Effettuando la cromatografia in colonna con acetato d'etile 15-20%/esano come eluente, si è ottenuta la 1-(*S*)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilcarbonil]-*N*-(terz-butossicarbonil)-2-metilpropilammina (1,89 g) sotto forma di un prodotto schiumoso gommoso.

Stadio 5

Ad una soluzione di 1-(*S*)-[4-(3,4-diclorobenzil)-piperidin-1-ilcarbonil]-*N*-(terz-butossicarbonil)-2-metilpropilammina (5,9 g, 13,2 mmoli) in cloruro di metilene (100 ml) si è aggiunto acido trifluoroacetico

(30 ml) a temperatura ambiente. Dopo 4 ore, la miscela di reazione è stata concentrata e il residuo è stato sottoposto ad agitazione con etilacetato (200 ml) e acqua (100 ml) regolando il pH a 8 con soluzione acquosa di idrossido di sodio al 15%. Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto due volte con etilacetato. Le porzioni organiche riunite sono state anidrificate su solfato di magnesio, filtrate e concentrate sotto vuoto ottenendo così la 1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)-piperidin-1-ilcarbonil]-2-metilpropilammina (4,53 g) sotto forma di una gomma incolore.

Stadio 6

Ad una soluzione di 1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)-piperidin-1-ilcarbonil]-2-metilpropilammina (4,53 g, 13,3 mmoli) in tetraidrofurano anidro (100 ml) si è aggiunto diborano (92,4 ml, 92,4 mmoli, 1 M in THF) e si è sottoposta ad agitazione la miscela di reazione sotto argon a 65°C. Dopo 3 ore, la miscela di reazione è stata raffreddata in un bagno di ghiaccio e si è aggiunta lentamente sotto agitazione una soluzione acquosa di acido cloridrico (60 ml, 6 N). La miscela di reazione è stata concentrata su un evaporatore ruotante e la soluzione acquosa è stata sottoposta ad agitazione a 100°C. Dopo 1 ora, la

miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C e si sono aggiunte pastiglie di idrossido di potassio lentamente fino ad ottenere pH 8. La soluzione è stata estratta due volte con etilacetato (100 ml), è stata anidrificata su solfato di magnesio e concentrata sotto vuoto. Il liquido incolore (3,84 g) è stato sottoposto a cromatografia rapida, eluendo con 2,5-10% di MeOH/CH₂Cl₂ contenente 1% di NH₄OH. L'ammina libera è stata sciolta in etere anidro e si è aggiunto HCl eterico ottenendo così la 1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropilammina sotto forma di sale cloridrato.

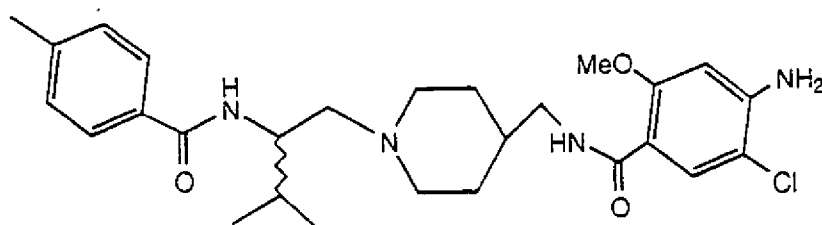
Stadio 7

Si è aggiunto p-toluoilcloruro (0,14 ml, 1 mmole) ad una soluzione di 1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)-piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropilammina (0,33 g, 1 mmole) in piridina anidra (7 ml) a 0°C sotto atmosfera di argon. La soluzione è stata sottoposta ad agitazione per 30 minuti a 0°C e quindi è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente. Dopo 3 ore, la miscela di reazione è stata concentrata a pressione ridotta e si è aggiunta acqua (10 ml). Il prodotto è stato estratto con etilacetato e lo strato organico è stato anidrificato con solfato di magnesio e quindi concentrato sotto vuoto. Il prodotto grezzo

(0,5 g) è stato cromatografato mediante eluizione con un gradiente 1%-4% di metanolo/cloruro di metilene ottenendo così la N-{1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)-piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-4-metilbenzammide (0,25 g) sotto forma di una gomma parzialmente solidificata.

Esempio 4

N-{1-(RS)-[4-(4-ammino-5-cloro-2-metossifenil-carbonilamminometil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-4-metilbenzammide



Stadio 1

Si è aggiunta diisopropiletilammina (17,4 ml, 134 mmoli) ad una soluzione di (DL)-valinolo (9,85 g, 95 mmoli) in cloruro di metilene (100 ml). La miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C, trattata con una soluzione di p-toluoilcloruro (12,8 ml, 91 mmoli) in cloruro di metilene (50 ml) e quindi è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente. Dopo agitazione per 3 ore, si è aggiunta la soluzione acquosa di idrossido di sodio in eccesso e si è trasferita la miscela di reazione in un imbuto

separatore. Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato lavato con una porzione di cloruro di metilene. Gli estratti organici riuniti sono stati lavati con acqua e con soluzione salina, sono stati anidrificati su solfato di magnesio e concentrati sottovuoto. Mediante cromatografia, eluendo con etilacetato 25% in esani e quindi con etilacetato 50% in esani, si è ottenuto il N-p-toluoilvalinolo (18,04 g).

Stadio 2

Si è introdotto dimetilsolfossido (2,2 ml, 31 mmoli) lentamente mediante una siringa in una soluzione a -78°C e sottoposta ad agitazione di ossalilcloruro (15 ml, 171 mmoli) in cloruro di metilene (13 ml) sotto atmosfera inerte. Dopo 10 minuti, si è aggiunta una soluzione di N-p-toluoilvalinolo (6,0 g, 29 mmoli) in cloruro di metilene (50 ml) e si è continuato a sottoporre ad agitazione ancora per 15 minuti. Si è aggiunta trietilammia (6 ml, 389 mmoli) e si è lasciata riscaldare la miscela di reazione a temperatura ambiente. Dopo 1,5 ore, si è diluita la miscela di reazione con etilacetato 50% in esani e si è lavato con acqua e con soluzione salina. Effettuando la filtrazione attraverso un pannello di gel di silice e allontanando quindi il solvente è

rimasto un residuo solido. Mediante cromatografia, eluendo con etilacetato 20% in esani, quindi con etilacetato 33% in esani, si è ottenuta la N-p-toluoilvalinaldeide (3,6 g) sotto forma di un prodotto solido, che è stato impiegato nello Stadio 6.

Stadio 3

Si è aggiunta terz-butilossicarbonil-anidride (6,69 g, 30,6 mmoli) ad una soluzione di 4-(amminometil)piperidina (7 g, 61,3 mmoli) in cloroformio (40 ml) a 0°C. Si è lasciata riscaldare la miscela di reazione a temperatura ambiente nel corso di 3 ore e quindi la si è sottoposta ad agitazione ancora per 15 ore. Si è lavata la miscela di reazione con acqua, si è separato lo strato organico, lo si è anidrificato su solfato di magnesio, lo si è filtrato e concentrato ottenendo così la N-terz-butilossicarbonil-4-(amminometil)piperidina (6,55 g) sotto forma di un olio di colore giallo pallido.

Stadio 4

Si è aggiunto 1,1'-carbonildiimidazolo (1,61 g, 9,91 mmoli) ad una soluzione di acido 4-ammino-5-cloro-2-metossibenzoico (2,0 g, 9,91 mmoli) in dimetilformammide (5 ml). Dopo agitazione per 5 minuti a temperatura ambiente, si è aggiunta la N-terz-butilossicarbonil-4-(amminometil)piperidina (1,77 g,

8,26 mmoli) in dimetilformammide (5 ml) e si è riscaldata la miscela di reazione a 55°C. Dopo 23 ore, si è estratto il prodotto in etilacetato, si è lavato lo strato organico con soluzione acquosa di bicarbonato di sodio, lo si è anidrificato su solfato di magnesio, lo si è filtrato e concentrato. Effettuando una cromatografia rapida del prodotto grezzo con etilacetato/esani 2:1 come eluente, si è ottenuta la N-terz-butilossicarbonil-4-(4-ammino-5-cloro-2-metossifenilcarbonilamminometil)piperidina (2,63 g) sotto forma di una schiuma.

Stadio 5

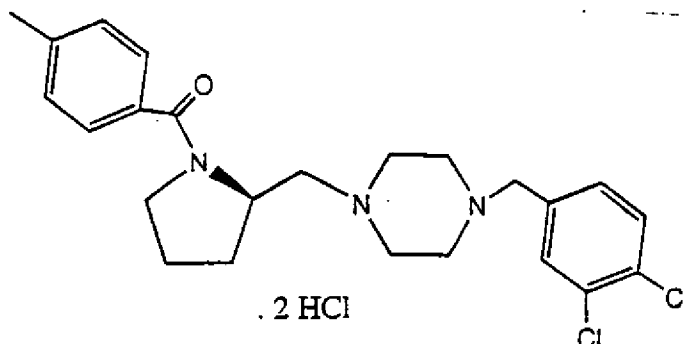
Ad una soluzione di N-terz-butilossicarbonil-4-(4-ammino-5-cloro-2-metossifenilcarbonilamminometil)-piperidina (500 mg, 1,26 mmoli) in soluzione etanolica (30 ml) si è aggiunta una soluzione eterea di acido cloridrico 1 N (12,6 ml, 12,6 mmoli). Si è riscaldata la soluzione a 50°C. La miscela di reazione è diventata eterogenea nel corso di 5 minuti. Dopo 1,5 ore, si è concentrata la miscela di reazione ottenendo così un prodotto solido bianco che è stato posto in sospensione in dietiletere ed è stato filtrato ottenendo così la 4-(4-ammino-5-cloro-2-metossifenilcarbonilamminometil)piperidina sotto forma di un sale bicloridrato (433 mg).

Stadio 6

Ad una miscela eterogenea di 4-(4-ammino-5-cloro-2-metossifenilcarbonilamminometil)piperidina (304 mg, 0,82 mmoli) e trietilammina (309 µl, 2,21 mmoli) in cloruro di metilene (20 ml) si sono aggiunti N-p-toluoilvalinaldeide (150 mg, 0,68 mmoli) di sodio triacetossiboroidruro (216 mg, 1,02 mmoli) a temperatura ambiente). Dopo 1 ora, si è diluita la miscela di reazione con etilacetato e si è lavato con soluzione di bicarbonato di sodio. Lo strato organico è stato separato, anidrificato su solfato di magnesio e concentrato sotto vuoto. Effettuando una cromatografia rapida del prodotto grezzo con cloruro di metilene/metanolo 97:3 come eluente, si è ottenuta la N-{1-(RS)-[4-(4-ammino-5-cloro-2-metossifenilcarbonilamminometil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-4-metilbenzammide (139 mg) sotto forma di una schiuma.

Esempio 5

Sale bicloridrato della {1-(4-metilbenzoil)-2-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]}pirrolidina



Stadio 1

Si è aggiunto 1-etil-3-(3'-dimetilamminopropil)-carbodiimide cloridrato (1,03 g, 7 mmoli) ad una soluzione di N-BOC-D-prolina (1,51 g, 7 mmoli) in cloruro dimetilene (12 ml) e si è sottoposta ad agitazione la miscela di reazione a temperatura ambiente. Dopo mezz'ora, si è aggiunta la 3,4-diclorobenzilpiperazina (1,32 g, 5,4 mmoli) [preparata come descritto nell'Esempio 1] e si è continuato a sottoporre ad agitazione per 16 ore. Quindi, si è bloccata la miscela di reazione con acqua, si è alcalinizzato con soluzione satura di bicarbonato di sodio e si è estratto con etilacetato. Lo strato in etilacetato è stato separato e lavato con soluzione salina, è stato anidrificato su solfato di magnesio e concentrato. Effettuando la cromatografia rapida con 30% di acetone in diclorometano come eluente, si è ottenuta la {2(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilcarbonil]}-N-(terz-butossicarbonil)pirrolidina (1,2 g) sotto forma di un olio.

Stadio 2

Si è aggiunto borano (15,8 ml, soluzione 1,0 M in THF) goccia a goccia ad una soluzione di {2(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilcarbonil]}-N-(terz-

butossicarbonil)pirrolidina (1,0 g, 2,26 mmoli) in tetraidrofurano (5 ml) sotto atmosfera di azoto e si è riscaldata la miscela di reazione a riflusso. Dopo 2 ore, si è raffreddata la miscela di reazione a temperatura ambiente e la si è bloccata con acido cloridrico 6 N. Si è nuovamente riscaldata la miscela di reazione a riflusso ancora per 2 ore, la si è raffreddata a temperatura ambiente e quindi la si è alcalinizzata con soluzione acquosa di idrossido di sodio al 10%. Si è estratto il prodotto in etilacetato, si è separato lo strato organico, lo si è lavato con soluzione salina, lo si è anidrificato su solfato di magnesio e lo si è concentrato. Effettuando la purificazione mediante cromatografia in colonna con cloruro di metilene contenente 10% di idrossido di ammonio in metanolo come eluente, si è ottenuta la {2(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]}pirrolidina (0,62 g) sotto forma di un olio.

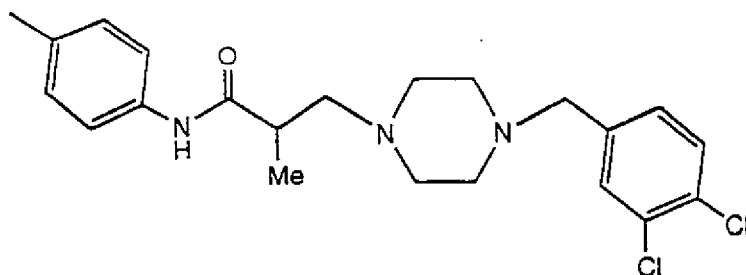
Stadio 3

Si sono aggiunti trietilammia (0,19 ml, 1,5 mmoli) e p-toluoilcloruro (0,11 ml, 0,84 mmoli) ad una soluzione di {2(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)-piperazin-1-ilmetil]}pirrolidina (0,25 g, 0,76 mmoli) in cloruro di metilene (5 ml). Dopo 1 ora, si è bloccata la miscela di reazione con acqua e si è

estratto il prodotto in etilacetato. Si è lavato lo strato in etilacetato con soluzione salina, si è anidrificato su solfato di magnesio e si è concentrato. Effettuando la TLC preparativa con metanolo 5% in cloruro di metilene, si è ottenuta la {1-(4-metilbenzoil)-2(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)-piperazin-1-ilmetil]}pirrolidina, 0,245 g di un olio, che è stato trasformato nel suo sale bicloridrato ed è stato ricristallizzato da una miscela metanolo-etilacetato ottenendo così {1-(4-metilbenzoil)-2(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]}pirrolidina bicloridrato (0,18 g) sotto forma di un prodotto solido bianco, p.f. 249,6-250,1°C.

Esempio 6

Sintesi di 2-(RS)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-N-(4-metilfenil)propionammide



Stadio 1

Si è riscaldata a riflusso una miscela di 3,4-diclorobenzilpiperazina (2,47 g, 10,1 mmoli), metilmetacrilato (2,2 ml, 21 mmoli) e metossido di sodio

(49 mg, 0,91 mmoli) in metanolo (20 ml). Dopo 72 ore, si è concentrata la miscela di reazione a pressione ridotta ottenendo così un olio di colore giallo pallido (3,02 g). La cromatografia in colonna su gel di silice con etilacetato come eluente ha dato metil 2-(RS)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]propionato (1,52 g) sotto forma di un olio di colore giallo pallido.

Stadio 2

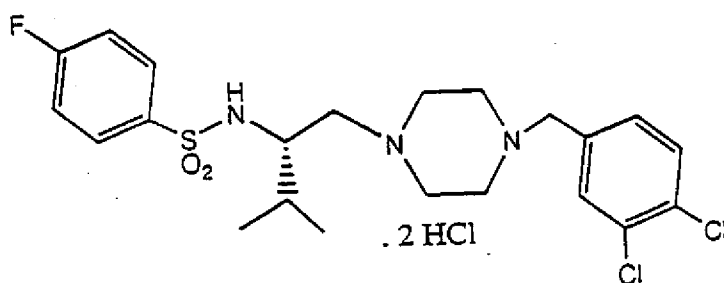
Si sono sciolti metil 2-[4-(3,4-diclorobenzil)-piperazin-1-ilmetil]propionato (470 mg, 1,36 mmoli) e idrossido di litio monoidrato (185 mg, 4,41 mmoli) in acqua (5 ml) e metanolo (15 ml) e si è sottoposto ad agitazione a temperatura ambiente. Dopo 21 ore, i solventi sono stati allontanati a pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato ripreso in una miscela di cloruro di metilene e acqua e lo strato acquoso è stato acidificato (pH 4) con HCl 1 M. Gli strati sono stati separati e la fase acquosa è stata estratta con parecchie porzioni di cloruro di metilene. Gli estratti organici riuniti sono stati anidrificati su solfato di sodio e concentrati a pressione ridotta ottenendo così l'acido 2-(RS)-[4-(3,4-diclorobenzil)-piperazin-1-ilmetil]propionico (444 mg) sotto forma di una schiuma di colore giallo pallido.

Stadio 3

Si è aggiunto 1-etil-3-(3'-dimetilamminopropil)-carbodiimide cloridrato (388 mg, 2,02 mmoli) ad una soluzione di acido 2-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]propionico (609 mg, 1,84 mmoli), p-toluidina (219 mg, 2,04 mmoli) e dimetilamminopiridina (22 mg, 0,18 mmoli) in cloruro di metilene (20 ml). Dopo 4 ore, si è diluita la miscela con cloruro di metilene e la si è lavata con acqua. Si è separato lo strato organico, lo si è anidrificato con solfato di sodio e si è allontanato il solvente a pressione ridotta ottenendo così una schiuma di colore arancione (839 mg). Effettuando la cromatografia in colonna su gel di silice con etilacetato come eluente, si è ottenuta la 2-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-N-(4-metilfenil)propionammide (636 g, 82%) sotto forma di una schiuma bianca. Una soluzione 1 M di acido cloridrico in etere (4,2 ml) è stata aggiunta ad una soluzione di questo prodotto (593 mg, 1,41 mmoli) in metanolo e il solvente è stato allontanato a pressione ridotta. L'olio viscoso così ottenuto è stato triturato con etere/esani ottenendo così la 2-(RS)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-N-(4-metilfenil)propionammide (245 mg) sotto forma del sale cloridrato, p.f. 256,2-256,7°C.

Esempio 7

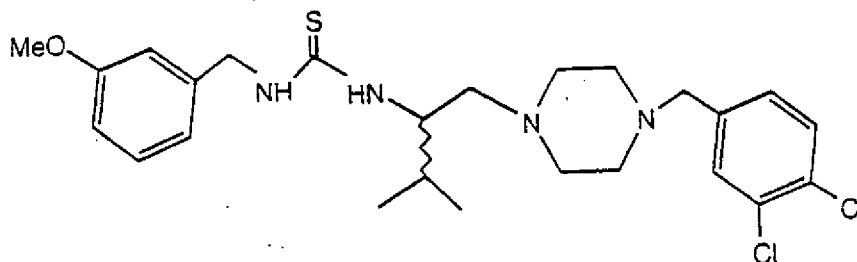
Sale bicloridrato della N-{1-(R)-[4-(3,4-dicloro-benzil)piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-4-fluorobenzensolfonammide



Si sono aggiunti trietilammina (21 ml, 0,15 mmoli) e 4-fluorobenzensolfonilcloruro (29 mg, 0,15 mmoli) ad una soluzione di 1-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)-piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropilammina (50 mg, 0,15 mmoli) [preparata come descritto nell'Esempio 1 di cui sopra] in cloruro di metilene (1,5 ml). La miscela di reazione è stata sottoposta ad agitazione per 2 ore, quindi è stata concentrata. Effettuando la purificazione mediante cromatografia rapida con cloruro di metilene:metanolo 20:1 come eluente, si è ottenuta la N-{1-(R)-[4-(3,4-dicloro-benzil)piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-4-fluorobenzensolfonammide (49 mg) sotto forma di un prodotto solido.

Esempio 8

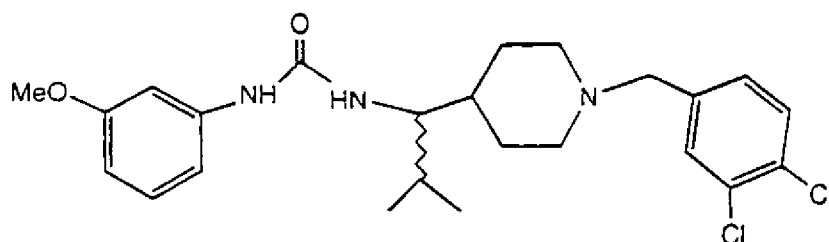
1-{1-(*RS*)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-
2-metilpropil}-3-metossibenzil-2-tiourea



Si è aggiunto 3-metossibenzilisotiocianato (22 mg, 0,12 mmoli) ad una soluzione di 1-(*RS*)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropilammina (40 mg, 0,12 mmoli) [preparata come descritto nell'Esempio 1 sostituendo la *L*-N-BOC-valina con *DL*-N-BOC-valina] in cloruro di metilene (1,5 ml). La miscela di reazione è stata sottoposta ad agitazione per 2 ore e quindi è stata concentrata. Effettuando la purificazione mediante cromatografia rapida con cloruro di metilene:metanolo 20:1 come eluente, si è ottenuta la 1-{1-(*RS*)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-3-metossibenzil-2-tiourea (18 mg) sotto forma di un prodotto solido.

Esempio 9

1-{1-(RS)-[1-(3,4-diclorobenzil)piperidin-4-il]-2-metilpropil}-3-(3-metossifenil)urea



Stadio 1

Si è aggiunto 3,4-diclorobenzilbromuro (1,83 g, 7,63 mmoli) ad una soluzione di etilisonipecotato (1 g, 6,36 mmoli) e di trietilammina (1,33 ml, 9,54 mmoli) in soluzione di cloruro di metilene (10 ml) a temperatura ambiente. Dopo 17 ore, si è diluita la miscela di reazione con etilacetato e si è lavata con soluzione acquosa di bicarbonato di sodio (10 ml). Si è anidrificato lo strato organico su solfato di magnesio, si è filtrato e concentrato. Effettuando una cromatografia rapida con esani/etilacetato 9:1 seguita da esani/etilacetato 6:1 si è ottenuto l'etil 1-(3,4-diclorobenzil)isonipecotato (1,78 g) sotto forma di un olio di colore giallo pallido.

Stadio 2

Si è aggiunta una soluzione 1,5 M di DIBAL-HTM in toluene (1,27 ml, 1,90 mmoli) goccia a goccia nel corso di 10 minuti ad una soluzione di etil 1-(3,4-

diclorobenzil)isonipecotato (500 mg, 1,58 mmoli) in soluzione toluenica (5 ml) a -78°C . Dopo 40 minuti, si è aggiunta una soluzione acquosa di bicarbonato di sodio e si è riscaldata la miscela di reazione a temperatura ambiente. Il prodotto è stato estratto in dietiletere. Lo strato organico è stato anidrificato su solfato di magnesio, filtrato e concentrato ottenendo così la 1-(3,4-diclorobenzil)-4-formilpiridina (430 mg) sotto forma di un olio.

Stadio 3

Si è aggiunto cloruro di isopropilmagnesio in tetraidrofurano (3,7 ml, 7,35 mmoli, 2,0 M) ad una soluzione di 1-(3,4-diclorobenzil)-4-formilpiridina (1 g, 3,67 mmoli) in tetraidrofurano (10 ml) a 0°C . Dopo 30 minuti, si è riscaldata la miscela di reazione a temperatura ambiente e la si è sottoposta ad agitazione ancora per 30 minuti. Quindi, si è diluita la miscela di reazione con dietiletere e si è lavata con soluzione di bicarbonato di sodio (10 ml). Si è separato lo strato organico e lo si è anidrificato su solfato di magnesio, lo si è filtrato e concentrato. Si è sottoposto il residuo a cromatografia rapida (esani/etilacetato 1:1) ottenendo così l'alcool costituito da 1-(RS)-[(3,4-diclorobenzil)piridin-4-il]-2-metilpropanolo (617 mg)

sotto forma di un olio.

Stadio 4

Si è aggiunto piridinio bicromato (6 g, 15,9 mmoli) ad una soluzione di 1-(RS)-[(3,4-diclorobenzil)piridin-4-il]-2-metilpropanolo (617 mg, 1,95 mmoli) in N,N-dimetilformammide (35 ml) a 0°C. Dopo 4,5 ore, si è diluita la miscela di reazione con etilacetato e la si è lavata con soluzione di bicarbonato di sodio (30 ml). Lo strato organico è stato separato e anidrificato su solfato di magnesio, filtrato e concentrato. Il residuo è stato sottoposto a cromatografia rapida (1,5:1, esani/etilacetato) ottenendo così il 1-[(3,4-diclorobenzil)piridin-4-il]-2-metilpropanone (432 mg) sotto forma di un olio.

Stadio 5

Si sono aggiunti acetato di ammonio (1,43 g, 18,33 mmoli) e cianoboroidruro di sodio (130 mg, 1,86 mmoli) ad una soluzione di 1-[(3,4-diclorobenzil)piridin-4-il]-2-metilpropanone (583 mg, 1,86 mmoli) in metanolo (10 ml) a temperatura ambiente. Dopo 50 ore, si sono aggiunte ulteriori quantità di acetato di ammonio (1,43 g, 18,33 mmoli) e di cianoboroidruro di sodio (130 mg, 1,86 mmoli). Dopo 17 ore, si è diluita la miscela di reazione con etilacetato e la

si è lavata con soluzione di bicarbonato di sodio (10 ml). Si è separato lo strato organico, lo si è anidrificato su solfato di magnesio, lo si è filtrato e concentrato. Si è sciolto il residuo in etilacetato e si è estratto il prodotto in soluzione di HCl 1 N. Lo strato acquoso acido è stato alcalinizzato con soluzione di idrossido di sodio e il prodotto è stato estratto in etilacetato. Lo strato organico è stato anidrificato su solfato di magnesio, filtrato e concentrato. Il residuo è stato sottoposto a cromatografia rapida (90:10, cloruro di metilene/metanolo seguito da 80:20) ottenendo così la 1-(RS)-[(3,4-diclorobenzil)piridin-4-il]-2-metilpropilammina (390 mg) sotto forma di un olio.

Stadio 6

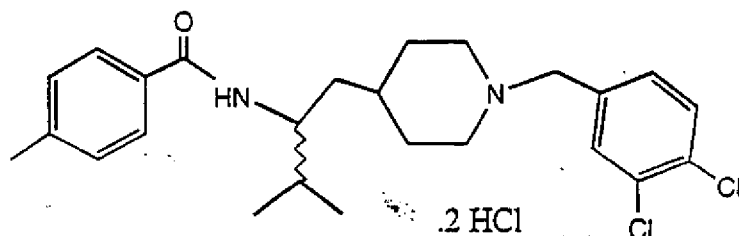
Si è aggiunto 3-metossifenilisocianato (37 µl, 0,28 mmoli) ad una soluzione di 1-(RS)-[(3,4-diclorobenzil)piridin-4-il]-2-metilpropilammina (88 mg, 0,28 mmoli) in soluzione di cloruro di metilene (2 ml) a temperatura ambiente. Dopo 1 ora, si è diluita la miscela di reazione con etilacetato e la si è lavata con soluzione di bicarbonato di sodio (5 ml). Lo strato organico è stato separato e anidrificato su solfato di magnesio, è stato filtrato e concentrato ottenendo così la 1-{1-(RS)-[1-(3,4-diclorobenzil)-

piperidin-4-il]-2-metilpropil}-3-(3-metossifenil)urea (104 mg) sotto forma di un prodotto solido bianco, p.f. 161,4-161,8°C.

Procedendo come è descritto nell'Esempio 9, Stadio 6 di cui sopra, ma sostituendo la 1-(RS)-[(3,4-diclorobenzil)piperidin-4-il]-2-metilpropilammina con 1-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-il-metil]-2-metilpropilammina (preparata come descritto nell'Esempio 1) si è ottenuta la 1-{1-(R)-[1-(3,4-diclorobenzil)piperazin-4-il]-2-metilpropil}-3-(3-metossifenil)urea.

Esempio 10

Sale bicloridrato della N-{1-[1-(RS)-[1-(3,4-diclorobenzil)piperidin-4-ilmetil]-2-metilpropil}-4-metilbenzamide



Stadio 1

Ad una sospensione di 4-piperidone cloridrato (3,52 g, 22,9 mmoli) in etanolo (40 ml) si è aggiunta trietilammina (10,8 ml, 91,6 mmoli), quindi si è aggiunto il 3,4-diclorobenzilbromuro (5,0 g, 20,8 mmoli) e si è sottoposta ad agitazione la miscela di

reazione durante la notte a temperatura ambiente. Si è concentrata la miscela di reazione sotto vuoto e si è ripartito il residuo tra acqua ed etilacetato. Lo strato in etilacetato è stato separato, lavato con soluzione salina, anidrificato su solfato di magnesio e concentrato sotto vuoto. Effettuando la cromatografia in colonna con etilacetato 25% e diclorometano 25% in esani si è ottenuto il 1-(3,4-diclorobenzil)-4-piperidone (4,4 g) sotto forma di un olio incolore.

Stadio 2

Ad una sospensione di idruro di sodio (0,33 g, 13,2 mmoli) in toluene anidro (15 ml) si è aggiunto trietilfosfonoacetato (2,6 ml, 13,2 mmoli) ad una velocità tale che la temperatura interna della miscela di reazione rimanesse inferiore a 25°C. Dopo agitazione a temperatura ambiente per mezz'ora, la miscela di reazione è stata nuovamente raffreddata ad una temperatura inferiore a 25°C e si è aggiunta goccia a goccia una soluzione di 1-(3,4-diclorobenzil)-4-piperidone (3,10 g, 12 mmoli) in toluene (6 ml). Terminata l'aggiunta, si è formato un precipitato gommoso. Si è riscaldata la miscela a 60-65°C per 10 minuti e, quindi, la si è raffreddata a temperatura ambiente. Le acque-madri sono state

decantate e il residuo è stato lavato con un'ulteriore quantità di toluene. Gli strati toluenici riuniti sono stati filtrati attraverso un pannello di celite e sono stati concentrati sotto vuoto ottenendo così etil [1-(3,4-diclorobenzil)-piperidin-4-ilidene]acetato (3,9 g) sotto forma di un olio che è stato quindi usati nello stadio successivo senza ulteriore purificazione.

Stadio 3

Etil [1-(3,4-diclorobenzil)piperidin-4-ilidene]-acetato (3,9 g, 11,9 mmoli) sciolto in tetraidrofurano (25 ml) ed etanolo (25 ml) è stato sottoposto a idrogenazione su ossido di platino (0,1 g) a temperatura ambiente e a pressione atmosferica. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un pannello di celite ed è stata concentrata sotto vuoto ottenendo così etil [1-(3,4-diclorobenzil)piperidin-4-il]acetato (3,91 g) sotto forma di un prodotto semisolido.

Stadio 4

Si è aggiunto DIBAL-H (6,9 ml, 10,35 mmoli, 1,5 M in toluene) ad una soluzione di etil [1-(3,4-diclorobenzil)piperidin-4-il]acetato (1,9 g, 5,8 mmoli) in toluene anidro (60 ml) a -60°C sotto atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata

sottoposta ad agitazione alla temperatura del bagno di ghiaccio secco per mezz'ora, è stata bloccata con soluzione satura di bisolfito di sodio e quindi è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente. Lo strato acquoso è stato separato e alcalinizzato con idrossido di sodio 2 N a pH 8-9 e il prodotto è stato estratto con dietiletere. Gli estratti eteri riuniti sono stati lavati con soluzione alcalina e sono stati anidrificati su solfato di sodio. Dopo concentrazione, il residuo è stato sciolto in tetraidrofurano anidro (30 ml) ed è stato raffreddato a 0°C. Si è aggiunto cloruro di isopropilmagnesio (2,0 M, 5,8 ml) goccia a goccia e si è lasciata riscaldare la miscela di reazione ottenuta fino a temperatura ambiente. Dopo mezz'ora, si è bloccata la miscela di reazione con acqua e la si è estratta con dietiletere. Lo strato eterico è stato lavato con soluzione salina, anidrificato su solfato di sodio e concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato in una colonna di gel di silice con acetone 25%, diclorometano 25% in esani ottenendo così il 1-(RS)-[1-(3,4-diclorobenzil)piperidin-4-ilmetil]-2-metilpropanolo (0,75 g) sotto forma di un olio.

Stadio 5

Si è aggiunto piridinio bicromato (4,0 g, 10,63

mmoli) ad una soluzione di 1-(RS)-[1-(3,4-diclorobenzil)piperidin-4-ilmetil]-2-metilpropanolo (0,5 g, 1,5 mmoli) in dimetilformammide (25 ml) a 0°C. La soluzione ottenuta è stata sottoposta ad agitazione a 0°C fino a che la sostanza di partenza è stata consumata e quindi è stata bloccata con acqua, alcalinizzata con idrossido di sodio 2 N ed estratta con etilacetato. Lo strato organico è stato lavato con acqua, con soluzione salina ed è stato anidrificato su solfato di sodio. Il residuo è stato purificato su gel di silice con acetone 25%, diclorometano 25% in esani ottenendo così il 1-[1-(3,4-diclorobenzil)piperidin-4-il]-3-metil-2-butanone (0,32 g) sotto forma di un olio.

Stadio 6

Ad una soluzione di 1-[1-(3,4-diclorobenzil)piperidin-4-il]-3-metil-2-butanone (0,16 g, 0,49 mmoli) in metanolo (1,5 ml) si è aggiunto acetato di ammonio (0,38 g, 4,93 mmoli), quindi si è aggiunto sodio cianoboroidruro (31 mg, 0,5 mmoli) e la soluzione ottenuta è stata sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente. Dopo 48 ore, si è aggiunto acido cloridrico (concentrato) fino a pH 2 e si sono allontanate le sostanze volatili sotto vuoto. Il residuo è stato sciolto in acqua ed è stato lavato con etilacetato. Lo strato acquoso è stato

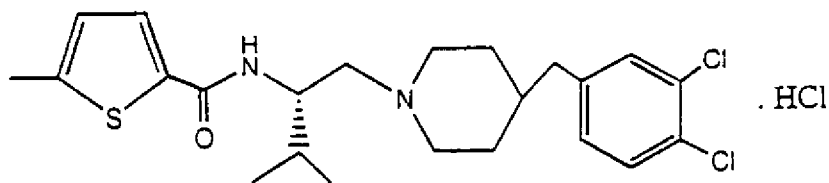
quindi alcalinizzato a pH superiore a 10 ed è stato estratto con etilacetato. Lo strato di etilacetato è stato lavato con soluzione salina, anidrificato su solfato di sodio e concentrato ottenendo così la 1-(RS)-[1-(3,4-diclorobenzil)piperidin-4-ilmetil]-2-metilpropilammina (0,16 g) sotto forma di un olio che è stato usato nello stadio immediatamente successivo senza ulteriore purificazione.

Stadio 7

Si è aggiunto p-toluoilcloruro (0,077 ml, 0,58 mmoli) ad una soluzione di 1-(RS)-[1-(3,4-diclorobenzil)piperidin-4-ilmetil]-2-metilpropilammina (0,16 g, 0,49 mmoli) in diclorometano (2 ml) e trietilammina (0,12 ml, 1,63 mmoli). Si è sottoposta ad agitazione la miscela di reazione a temperatura ambiente per 1,5 ore e la si è bloccata con acqua. Si è quindi estratto il prodotto con diclorometano, si è lavato lo strato organico con soluzione salina e lo si è anidrificato su solfato di sodio. Si è purificato il prodotto grezzo mediante TLC preparativa con acetone 25%, diclorometano 25% in esani ottenendo così 0,21 g di N-{1-[1-(RS)-[1-(3,4-diclorobenzil)piperidin-4-ilmetil]-2-metilpropil]-4-metilbenzammide sotto forma di un olio che è stato quindi trasformato nel suo sale bicloridrato (0,15 g), p.f. 233,9-235,5°C.

Esempio 11

Sale cloridrato della N-{1-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)-piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-5-metiltiofen-2-carbossammide

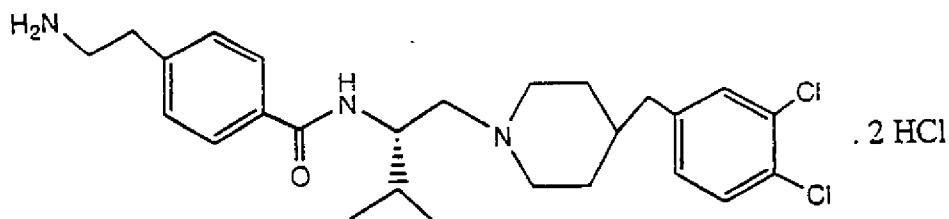


Ad una soluzione di 1-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)-piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropilammina (0,52 g, 1,58 mmoli) [preparata come descritto nell'Esempio 3, Stadio 5], in cloruro di metilene (15 ml) si è aggiunto acido 5-metil-2-tiofencarbossilico (0,29 g, 2,05 mmoli) e quindi si è aggiunta 1-(3-dimetilamminopropil)-3-etilcarbodiimmide (0,39 g, 2,05 mmoli), e si è sottoposta ad agitazione la soluzione sotto argon durante la notte a temperatura ambiente. Dopo concentrazione della miscela di reazione, si sono aggiunti acqua (10 ml) ed etilacetato (25 ml) e si è sottoposta ad agitazione la miscela di reazione regolando a pH 8 con soluzione acquosa diluita di carbonato di potassio. Si è separato lo strato organico e si è estratto lo strato acquoso con etilacetato (25 ml). Si sono anidrificati gli strati organici riuniti su solfato di magnesio, si sono filtrati e si sono concentrati sotto vuoto. Il prodotto

grezzo (0,86 g) è stato sottoposto a cromatografia rapida su silice, eluendo con metanolo 2%/cloruro di metilene (contenente idrossido di ammonio 1%) e si sono ottenuti così 0,64 g di prodotto sotto forma di un prodotto gommoso. Ad una soluzione eterea del prodotto si è aggiunto HCl anidro/etere (5 ml) ottenendo un precipitato gommoso che è stato quindi sciolto in metanolo (10 ml) e strippato ottenendo così il sale cloridrato della N-{1-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-5-metiltiofen-2-carbossammide (0,72 g) sotto forma di una schiuma lievemente gialla.

Esempio 12

Sale bicloridrato della N-{1-(R)-[4-(diclorobenzil)-piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-4-(2-amminoetil)-benzammide



Stadio 1

Si è posta sotto riflusso per 2 ore una soluzione di 4-bromofenetilammina (10 g, 50 mmoli), di-terz-butildicarbonato (21,82 g, 100 mmoli), trietilammina (13,9 ml, 100 mmoli) e metanolo anidro

(350 ml). Si è concentrata la miscela di reazione sotto vuoto e si è sottoposto ad agitazione il residuo con acqua, lo si è filtrato, lavato con acqua ed essiccato all'aria ottenendo così la N-(terz-butossicarbonil)-4-bromofenetilammina (15 g).

Stadio 2

Ad una soluzione a 0°C di N-(terz-butossicarbonil)-4-bromofenetilammina (12,82 g, 42,6 mmoli) in etere anidro (200 ml) sotto argon si è aggiunto goccia a goccia n-butillitio (34 ml, 85,2 mmoli, 2,5 M in esano). La soluzione di colore giallo chiaro è virata verso un bianco latteo ed è stata sottoposta ad agitazione per 15 minuti a 0°C, quindi per 1 ora a temperatura ambiente. La miscela ottenuta è stata raffreddata a -78°C in un bagno di acetone-ghiaccio secco. Si è fatta gorgogliare anidride carbonica anidra attraverso la miscela di reazione sottoposta ad agitazione per 30 minuti e, quindi, si è lasciata riscaldare lentamente la miscela di reazione a temperatura ambiente nel corso di 30 minuti. Si è aggiunta acqua (100 ml), si è regolato il pH a 8 con soluzione acquosa diluita di carbonato di potassio, si è separato lo strato acquoso e lo si è estratto con etilacetato. Lo strato acquoso è stato quindi raffreddato a 0°C ed è stato acidificato a pH 3 con

acido cloridrico acquoso 3 N. Il precipitato bianco così ottenuto è stato filtrato, lavato con acqua ed essiccato all'aria ottenendo così l'acido 4-[2-(N-terz-butossicarbonilammino)etil]benzoico (7,8 g).

Stadio 3

Ad una soluzione a temperatura ambiente di 1-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropilammina (1 g, 3,04 mmoli) (preparata come descritto nell'Esempio 3, Stadio 5) in cloruro di metilene (30 ml) si è aggiunto acido 4-[2-(N-terz-butossicarbonilammino)etil]benzoico (1 g, 3,8 mmoli) e quindi si è aggiunta 1-(3-dimetilamminopropil)-3-etilcarbodiimmide (0,73 g, 3,8 mmoli) e si è sottoposta ad agitazione la soluzione sotto argon durante la notte a temperatura ambiente. Dopo concentrazione della miscela di reazione, si sono aggiunti acqua (25 ml) ed etilacetato (60 ml) e si è sottoposta ad agitazione la miscela di reazione regolando il pH a 8 con soluzione acquosa diluita di carbonato di potassio. Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con etilacetato (50 ml). Gli strati organici riuniti sono stati anidrificati su solfato di magnesio e sono stati concentrati. Il prodotto grezzo così ottenuto è stato sottoposto a cromatografia rapida su silice, eluendo con metanolo 2%-4%/cloruro di

metilene contenente idrossido di ammonio 1% e si è ottenuta così la N-{1-[1-(R)-[1-(3,4-diclorobenzil)piperidin-4-ilmetil]-2-metilpropil]-4-[2-(N-terz-butossicarbonilammino)etil]benzammide sotto forma di una schiuma bianca.

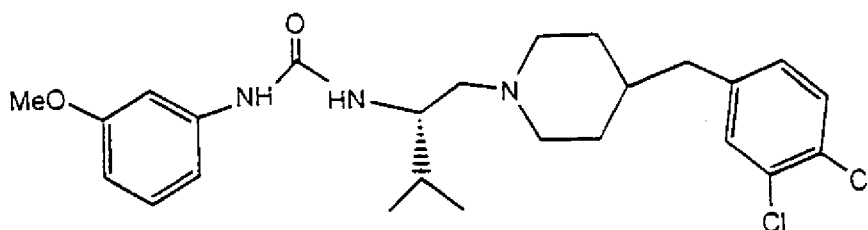
Stadio 4

Ad una soluzione a temperatura ambiente di N-{1-[1-(R)-[1-(3,4-diclorobenzil)piperidin-4-ilmetil]-2-metilpropil]-4-[2-(N-terz-butossicarbonilammino)etil]benzammide (1,34 g, 2,32 mmoli) in cloruro di metilene (30 ml) si è aggiunto acido trifluoroacetico (30 ml). Dopo 3 ore, si è concentrata la miscela di reazione sotto vuoto e si è sottoposto ad agitazione il residuo con etilacetato (100 ml) e acqua (50 ml) regolando il pH a 8 con soluzione acquosa di idrossido di sodio al 15%. Si è separato lo strato organico e si è estratto lo strato acquoso due volte con etilacetato. Si sono anidrificate le porzioni organiche riunite con solfato di magnesio e si sono concentrate. Il prodotto grezzo è stato sottoposto a cromatografia rapida su silice eluendo con metanolo 3%/cloruro di metilene (contenente idrossido di ammonio 1%). Il prodotto base libera è stato sciolto in etere anidro e si è aggiunto HCl anidro/etere 1 N ottenendo così la N-{1-(R)-[4-(diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil]-

2-metilpropil}-4-(2-amminoetil)benzammide sotto forma di sale cloridrato, p.f. 190,5-261,6°C.

Esempio 13

1-{1-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-3-(3-metossifenil)urea



Ad una soluzione a temperatura ambiente di 1-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropilammina (0,349 g, 1,06 mmoli) (preparata come descritto nell'Esempio 3, Stadi 4 e 5, ma usando *D*-Boc-valina invece di *L*-Boc-valina) in cloruro di metilene (50 ml) si è aggiunto 3-metossifenilisocianato (0,17 ml, 1,27 mmoli) e si è sottoposta ad agitazione la miscela di reazione a temperatura ambiente sotto argon per 2 ore. Si è concentrata la miscela di reazione sotto vuoto e si è sottoposto a cromatografia rapida su silice il prodotto grezzo, eluendo con metanolo 1-3%/cloruro di metilene (contenente idrossido di ammonio 1%). Si è sciolto il prodotto in

etere anidro e si è aggiunto HCl anidro 1 N/etere per fare precipitare la 1-{1-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)-piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-3-(3-metossifenil)-urea sotto forma di sale cloridrato (0,29 g), p.f. 107-112°C.

Procedendo come descritto nell'Esempio 13 di cui sopra, però sostituendo il 3-metossifenilisocianato con il 3,4,5-trimetossifenilisocianato, si è ottenuta la 1-{1-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-3-(3,4,5-trimetossifenil)urea.

Procedendo come descritto nell'Esempio 13 di cui sopra, però sostituendo il 3-metossifenilisocianato con il 3,4,5-trimetossifenilisocianato, e sostituendo la 1-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropilammina con la 1-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil]-2,2-dimetilpropilammina, si è ottenuta la 1-{1-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)-piperidin-1-ilmetil]-2,2-dimetilpropil}-3-(3,4,5-trimetossifenil)urea.

Procedendo come descritto nell'Esempio 13 di cui sopra, però sostituendo il 3-metossifenilisocianato con il 3-nitrofenilisocianato, si è ottenuta la 1-{1-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-3-(3-nitrofenil)urea, che è stata quindi trasformata nella corrispondente

1-{1-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-3-(3-amminofenil)urea in condizioni di idrogenazione catalitica, usando il catalizzatore PtO_2 , a cui si è fatta seguire la reazione con metilsolfonilcloruro, ottenendo la 1-{1-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-3-(3-metilsolfonilamminofenil)urea.

Esempio 14

Esempi di Formulazione

Le formulazioni che seguono sono formulazioni farmaceutiche esemplificative che contengono un composto di formula (I).

Formulazione di compresse

Gli ingredienti che seguono vengono mescolati intimamente e vengono pressati ottenendo compresse con una singola tacca.

Ingrediente	Quantità per compressa, mg
composto della presente invenzione	400
amido di mais	50
croscarmellosio sodico	25
lattosio	120
stearato di magnesio	5

Formulazione di capsule

Gli ingredienti che seguono vengono mescolati intimamente e introdotti in un capsula di gelatina a involucro rigido.

Ingrediente	Quantità per capsula, mg
composto della presente invenzione	200
lattosio, applicato a spruzzo	148
stearato di magnesio	2

Formulazione di una sospensione

Gli ingredienti che seguono vengono mescolati per formare una sospensione per somministrazione orale.

Ingrediente	Quantità
composto della presente invenzione	1,0 g
acido fumarico	0,5 g
cloruro di sodio	2,0 g
metil-parabene	0,15 g
propil-parabene	0,05 g
zucchero granulato	25,5 g
sorbitolo (soluzione al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aromatizzante	0,035 ml
coloranti	0,5 mg
acqua distillata	q.b. a 100 ml

Formulazione iniettabile

Si mescolano gli ingredienti che seguono ottenendo così una formulazione iniettabile.

Ingrediente	Quantità
composto della presente invenzione	0,2 g
soluzione-tampone di acetato di sodio, 0,4 M	2,0 ml
HCl (1N) oppure NaOH (1N)	q.b. a un adatto pH
acqua (distillata, sterile)	q.b. a 20 ml

Esempio 15

Prova di legame del recettore CCR-3 - in vitro

Si è determinata l'attività antagonistica di CCR-3 dei composti della presente invenzione sulla base della loro possibilità di impedire il legame di ^{125}I -eotaxina a cellule transfettanti CCR-3 L1.2 (vedi Ponath, P.D. et al., *J. Exp. Med.* 183, 2437-2448 (1996)).

Si è effettuata la prova in piastre con fondo rotondo di polipropilene da 96 pozzetti Costar. Si sono sciolti i composti in esame in DMSO e quindi si è effettuata la diluizione con tampone legante (HEPES 50 mM, CaCl_2 1 mM, MgCl_2 5 mM, albumina di siero di bue 0,5% (BSA), sodio azide 0,02%, pH 7,24) in modo che la concentrazione finale di DMSO fosse 2%. 25 μl della soluzione in esame oppure soltanto della soluzione-

tampone con DMSO (campioni di controllo) sono stati introdotti in ciascun pozzetto e quindi si sono aggiunti 25 µl di ^{125}I -eotaxina (100 pmol) (NEX314, New England Nuclear, Boston, MA) e $1,5 \times 10^5$ delle cellule transfettate CCR-3 L1.2 in tampone legante 25 µl. Il volume finale della reazione era 75 µl.

Dopo incubazione della miscela di reazione per 1 ora a temperatura ambiente, si è fatta terminare la reazione filtrando la miscela di reazione attraverso una lastra filtrante GF/C della Packard Unifilter trattata con polietilenimmina (Packard, Chicago, Il.). I filtri sono stati lavati quattro volte con una sostanza-tampone di lavaggio, fredda, contenente HEPES 10 mM e cloruro di sodio 0,5 M (pH 7,2) e sono stati essiccati a 65°C per circa 10 minuti. Si sono aggiunti 25 µl/pozzetto di un fluido di scintillazione Microscint-20TM (Packard) e si è determinata la radioattività trattenuta sui filtri usando l'apparecchio Packard TopCountTM.

In questa prova, i composti della presente invenzione erano attivi.

I valori CI_{50} (concentrazione del composto in esame necessaria per ridurre il legame ^{125}I -eotaxina verso le cellule transfettate CCR-3 L1.2 di 50%) per alcuni dei composti della presente invenzione era:

CPD #	CI ₅₀ , µM	CPD #	CI ₅₀ , µM
7	0,415	88	1,47
8	0,24	89	1,68
19	0,945	91	1,89
20	0,952	93	3,37
23	1,33	99	2,36
24	1,37	100	2,47
25	1,46	107	1,14
59	0,95	109	2,84
61	1,76	110	3,05
78	5,03	117	1,33
84	0,69	118	1,5
86	1,16	121	3,52

Esempio 16

Inibizione della chemotassi favorita da eotaxina di
cellule transfettanti CCR-3 L1.2 - prova in vitro

Si è determinata l'attività antagonistica CCR-3

dei composti della presente invenzione misurando l'inibizione di chemotassi, favorita da eotaxina, delle cellule transfettanti CCR-3 L1.2, adottando una lieve modifica del metodo descritto in Ponath, P.D. et al., *J. Clin. Invest.* 97: 604-612 (1996). Si è effettuata la prova in una piastra per chemotassi da 24 pozzetti (Costar Corp., Cambridge MA). Si sono fatte crescere cellule transfettanti CCR-3 L1.2 in un mezzo di coltura contenente RPMI 1640, siero di feto di vitello Hyclone™ al 10%, 2-mercaptoetanololo 55 mM e Geneticin 418 (0,8 mg/ml). 18-24 ore prima della prova, le cellule transfettate sono state trattate con acido butirrico ad una concentrazione finale di 5 mM/1 x 10⁶ cellule/ml, sono state isolate e sono state nuovamente poste in sospensione a 1 x 10⁷ cellule/ml in un mezzo di prova contenente parti uguali di RPMI 1640 e Mezzo 199 (M 199) con albumina di siero di bue 0,5%.

Eotaxina umana posta in sospensione in soluzione salina tamponata con fosfato a 1 mg/ml è stata introdotta in una camera di fondo in una concentrazione finale di 100 nm. In ciascun pozzetto si sono introdotti inserti di coltura di transpozzetti (Costar Corp., Cambridge MA) avente diametri dei pori di 3 micron e si sono introdotte cellule L1.2 (1 x 10⁶) nella camera superiore in un

volume finale di 100 μ l. Si sono aggiunti i composti in esame in DMSO nella camera di testa e nella camera di fondo in modo che il volume finale di DMSO fosse 0,5%. Il controllo positivo conteneva cellule che non contenevano il composto in esame della camera superiore e contenevano soltanto eotaxina nella camera inferiore. Il controllo negativo conteneva cellule che non contenevano il composto in esame nella camera superiore, nè contenevano eotaxina e non contenevano il composto nella camera inferiore. La piastra è stata sottoposta ad incubazione a 37°C. Dopo 4 ore, gli inserti sono stati rimossi dalle camere e le cellule che erano migrate verso la camera di fondo sono state contate pipettando via 500 μ l della sospensione di cellule dalla camera inferiore e introducendoli in tubi da saggio Cluster da 1,2 ml (Costar) ed effettuando la conta su un FACS per 30 secondi.

In questa prova, i composti della presente invenzione erano attivi.

Il valore CI_{50} (concentrazione del composto in esame necessaria per ridurre la chemotassi favorita da eotaxina di cellule transfettate CCR-3 L1.2 di 50%) per alcuni dei composti della presente invenzione era:

CPD #	CI ₅₀ , µM	CPD #	CI ₅₀ , µM
57	0,24	84	0,46
59	0,21	93	0,06

Esempio 17

Inibizione di chemotassi favorita da eotaxina di
eosinofili umani - prova in vitro

Si è valutata la possibilità dei composti della presente invenzione di inibire la chemotassi favorita da eotaxina di eosinofili umani effettuando una lieve modifica del procedimento descritto in Carr, M.W. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91: 3652-3656 (1994). Si sono effettuati gli esperimenti usando piastre per chemotassi da 24 pozzetti (Costar Corp., Cambridge MA). Si sono isolati gli eosinofili da sangue usando il procedimento descritto nella Domanda di Brevetto PCT No. di Pubblicazione WO 96/22371. Le cellule endoteliali usate erano la linea di cellule endoteliali ECV 304 ottenuta da European Collection of Animal Cell Cultures (Porton Down, Salisbury, U.K.). Si sono sottoposte a coltura le cellule endoteliali su inserti per la coltura di tessuti Biocoat® Transwell aventi un diametro di 6,5 mm (Costar Corp., Cambridge MA) con un diametro dei pori

di 3,0 μ M. I mezzi di coltura per cellule ECV 304 erano costituiti da M199, siero di feto di vitello al 10%, L-glutammina e antibiotici. I mezzi di prova erano costituiti da uguali parti di RPMI 1640 e M199, con BSA 0,5%. 24 ore prima della prova, si sono seminate 2×10^5 cellule ECV 304 su ciascun inserto della piastra per chemotassi da 24 pozzetti e si è effettuata l'incubazione a 37°C. Nella camera di fondo si sono introdotti 20 nM di eotaxina diluita nel mezzo di prova. Il volume finale nella camera di fondo era 600 μ l. Gli inserti della coltura di tessuti rivestiti con endotelio sono stati inseriti in ciascun pozzetto. 10^6 cellule eosinofile poste in sospensione in 100 μ l di tampone di prova sono state introdotte nella camera superiore. I composti in esame sciolti in DMSO sono stati introdotti nella camera superiore e nella camera di fondo in modo che il volume finale di DMSO in ciascun pozzetto fosse 0,5%. Si è effettuata la prova contro due serie di controlli. Il controllo positivo conteneva cellule nella camera superiore e conteneva eotaxina nella camera inferiore. Il controllo negativo conteneva cellule nella camera superiore e soltanto tampone di prova nella camera inferiore. Le piastre sono state sottoposte a incubazione a 37°C in CO₂ 5%/aria 95%

per 1-1,5 ore.

Le cellule che sono migrate verso la camera di fondo sono state contate usando la citometria di flusso. 500 μ l della sospensione di cellule proveniente dalla camera inferiore sono state introdotte in un tubo da saggio e si sono ottenute conte di cellule relative mediante acquisizione di eventi per un periodo di tempo stabilito di 30 secondi.

In questa prova, i composti di questa invenzione erano attivi.

Esempio 18

Inibizione dell'influsso di eosinofili nei polmoni di topi balb/c sensibilizzati con ovalbumina mediante l'antagonista CCR-3 - prova in vivo

Si è determinata la possibilità dei composti della presente invenzione di inibire l'infiltrazione di leucociti nei polmoni misurando l'inibizione dell'accumulo di eosinofili nel fluido di lavaggio broncheoalveolare (BAL) di topi balb/c sensibilizzati con ovalbumina (OA) dopo trattamento con antigene mediante aerosol. In breve, topi balb/c maschi aventi un peso di 20-25 g sono stati sensibilizzati con OA (10 μ g in una soluzione di idrossido di alluminio 0,2 ml) per via intraperitoneale in corrispondenza dei giorni 1 e 14. Dopo una settimana, i topi sono

stati divisi in dieci gruppi. Si è somministrato il composto in esame oppure si è somministrato soltanto il composto-veicolo (gruppo di controllo) oppure si è somministrato un anticorpo anti-eotaxina (gruppo di controllo positivo). Dopo 1 ora, i topi sono stati posti in una scatola di plexiglass e sono stati sottoposti ad un aerosol OA generato da un nebulizzatore PARISTARTM (PARI, Richmond, VA) per 20 minuti. Topi che non erano stati sensibilizzati o trattati sono stati inseriti come controllo negativo. Dopo 24 ore oppure dopo 72 ore, i topi sono stati anestetizzati (uretano, circa 1 g/kg, i.p.), si è inserita una cannula tracheale (tubo PE 60) e i polmoni sono stati lavati quattro volte con 0,3 ml di PBS. Il fluido BAL è stato trasferito in tubi da saggio di materia plastica ed è stato mantenuto sul ghiaccio. I leucociti totali in una porzione da 20 µl del fluido BAL sono stati determinati mediante Coulter CounterTM (Coulter, Miami, Fl. Si sono effettuate le conte di leucociti differenziali su preparati CytospinTM che erano stati colorati con un colorante di Wright modificato (Diff-QuickTM) mediante microscopia con microscopio ottico adottando criteri morfologici standard.

In questa prova, i composti della presente invenzione erano attivi.

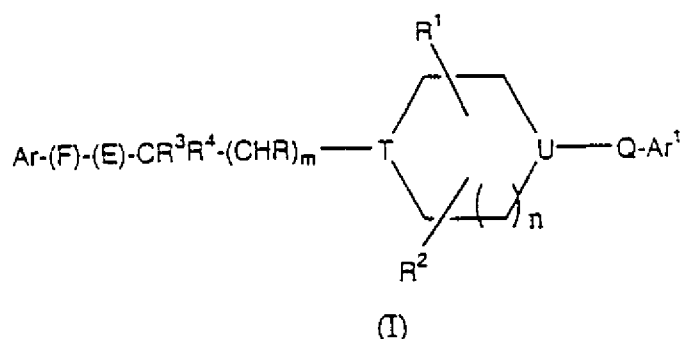
L'invenzione qui precedentemente illustrata è stata descritta in alcuni particolari a titolo illustrativo ed esemplificativo per scopi di chiarezza e di comprensione. A coloro che sono esperti nel settore risulterà ovvio che si possono realizzare cambiamenti e modificazioni entro l'ambito delle rivendicazioni allegate. Pertanto, si deve intendere che la descrizione di cui sopra deve essere intesa in senso illustrativo e non restrittivo. Pertanto, l'ambito della presente invenzione verrà determinato non riferendosi alla descrizione di cui sopra, ma invece potrà venire determinato riferendosi alle rivendicazioni allegate, insieme con il completo ambito di equivalenti al quale tali rivendicazioni si riferiscono.

Tutti i brevetti, le domande di brevetto e le pubblicazioni di brevetto citati in questa domanda vengono qui riportati come riferimento nella loro integrità per tutti gli scopi, nella medesima misura così come se ciascun singolo brevetto, ciascuna singola domanda di brevetto o pubblicazione di brevetto fossero citati singolarmente.

Ing. Barzanò & Zanardo Milano S.p.A.

RIVENDICAZIONI

1. Composto scelto da composti di formula (I):



in cui:

T ed U sono entrambi azoto; oppure uno di T ed U è azoto e l'altro è carbonio;

R^1 e R^2 , indipendentemente l'uno dall'altro, sono idrogeno oppure alchile;

n è un numero intero compreso tra 0 e 2, purchè, quando n è 0, T oppure U sia carbonio;

m è un numero intero compreso tra 0 e 3;

Ar e Ar^1 , indipendentemente l'uno dall'altro, sono arile oppure eteroarile;

F è alchilene, alchenilene oppure un legame, purchè, quando T ed U sono azoto e F è alchilene, allora R^4 non sia arile.

Ciascun R, indipendentemente, è idrogeno oppure alchile, oppure R insieme con R^3 oppure insieme con R^4 e con gli atomi ai quali essi sono collegati, forma un carbociclo oppure un eterociclo;

R^3 e R^4 , indipendentemente l'uno dall'altro, sono scelti da:

(i) idrogeno, alchile, alchenile, alogenoalchile, cicloalchile, cicloalchilalchile, eteroarile, eteroaralchile, eterociclile, eterociclilalchile, eteroalchile, gruppo ciano oppure $-(\text{alchilene})-\text{C}(\text{O})-\text{Z}$, in cui Z è alchile, alogenoalchile, alcossi, alogenoalchilossi, ossidrile, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, arile, aralchile, arilossi, aralchilossi, eteroarile, etero-arilossi oppure eteroaralchilossi, purchè entrambi R^3 e R^4 non siano idrogeno; oppure

(ii) R^3 e R^4 , insieme con l'atomo di carbonio al quale sono collegati, formano un carbociclo oppure un eterociclo;

E è $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ oppure $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$, in cui:

R^5 è:

(i) idrogeno, alchile, acile, alogenoalchile, cicloalchile, cicloalchilalchile, arile, aralchile, aralchenile, eteroarile, eteroaralchile, eterociclilalchile, eteroalchile oppure $-(\text{alchilene})-\text{C}(\text{O})-\text{Z}$, in cui Z è alchile, alogenoalchile, alcossi, alogenoalchilossi, ossidrile, ammino, ammino

monosostituito oppure disostituito, arile, aralchile, arilossi, aralchilossi, eteroarile, eteroarilossi oppure eteroaralchilossi; oppure

(ii) R^5 insieme con R^3 oppure con R^4 e con gli atomi ai quali sono collegati forma un gruppo eterocicloamminico; e

R^6 è idrogeno, alchile, acile, alogenoalchile, cicloalchile, cicloalchilalchile, arile, aralchile, aralchenile, eteroarile, eteroaralchile, eterociclilalchile, eteroalchile oppure $-(alchilene)-C(O)-Z$, in cui Z è alchile, alogenoalchile, alcossi, alogenoalchilossi, ossidrile, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, arile, aralchile, arilossi, aralchilossi, eteroarile, eteroarilossi oppure eteroaralchilossi, purchè, quando T è azoto ed E è $-C(O)N(R^5)-$, $-SO_2N(R^5)-$, $-N(R^6)C(O)N(R^5)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^5)-$ oppure $-N(R^6)C(S)N(R^5)-$, allora $m > 0$; Q è $-R^7-W-R^8-$, in cui:

R^7 è una catena alchilenica avente da 1 a 6 atomi di carbonio compreso;

R^8 è un legame oppure una catena alchilenica avente da 0 a 4 atomi di carbonio compreso;

W è un legame oppure un gruppo scelto da $-C(O)-$, $-NR^9-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-C(O)N(R^9)-$, $-N(R^9)C(O)-$, $-N(R^9)SO_2-$, $-SO_2N(R^9)-$, $-N(R^9)C(O)N(R^9)-$,

$-N(R^9)SO_2N(R^9)-$ oppure $-N(R^9)C(S)N(R^9)-$, in cui:

R^9 è idrogeno, alchile, acile, alogenoalchile, cicloalchile, cicloalchilalchile, arile, aralchile, aralchenile, eteroarile, eteroaralchile, eterocicloalchile, eteroalchile oppure $-(alchilene)-C(O)-Z$, in cui Z è alchile, alogenoalchile, alcossi, alogenoalchilossi, ossidrile, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, arile, aralchile, arilossi, aralchilossi, eteroarile, eteroarilossi oppure eteroaralchilossi, purchè, quando T è azoto ed U è carbonio, allora W non sia $-C(O)N(R^9)-$, e pro-farmaci, singoli isomeri, miscele di isomeri e loro sali farmaceuticamente accettabili.

2. Composto della rivendicazione 1, in cui:

n e m sono 1;

F è un legame;

Q è una catena alchilenica avente da 1 a 6 atomi di carbonio compreso; e

E è $-C(O)N(R^5)-$, $-SO_2N(R^5)-$, $-N(R^6)C(O)N(R^5)-$ oppure $-N(R^6)C(O)-$.

3. Composto della rivendicazione 2, in cui:

R , R^1 , R^2 e R^3 sono idrogeno; e

E è $-C(O)N(R^5)-$.

4. Composto della rivendicazione 3, in cui T ed

U sono entrambi azoto.

5. Composto della rivendicazione 4, in cui R^4 è alchile oppure eteroalchile e R^5 è idrogeno.

6. Composto della rivendicazione 5, in cui:
Ar e Ar^1 sono arile.

7. Composto della rivendicazione 6, in cui R^4 è 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile.

8. Composto della rivendicazione 7, in cui:

Ar è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, acile, $-SO_2R$ (in cui R è alchile, ammino oppure ammino monosostituito oppure disostituito), metilendiossi, ossidrile, alogeno, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, $-CONR'R''$ (in cui R' e R'' sono idrogeno oppure alchile) oppure $-COOH$; e

Ar^1 è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, alogeno, trifluorometile, nitro-gruppo oppure ammino monosostituito oppure disostituito.

9. Composto della rivendicazione 8, in cui:

Ar è fenile, 4-clorofenile, 3,4-difluorofenile,

4-metilfenile, 3-metossifenile, 4-metossifenile, 4-idrossifenile, 3,4-metilendiossifenile, 4-metilsolfonilfenile, 4-[(2-acetilammino)etil]fenile, 4-{2-[(R)-ammino-3-metilbutirrilammino]etil}fenile, 4-(2-amminoetil)fenile, 4-(amminometil)fenile, 4-(idrossimetil)fenile, 3-amminocarbonilfenile, 3-carbossifenile, 2,5-dimetossifenile, 3,5-dimetossifenile, 3,4-dimetossifenile oppure 4-amminofenile; e

Ar¹ è 4-nitrofenile, 4-trifluorometilfenile, 4-clorofenile, 3,4-difluorofenile, 2,3-diclorofenile, 3-metil-4-nitrofenile, 3-cloro-4-fluorofenile oppure 3,4-diclorofenile.

10. Composto della rivendicazione 9, in cui:

R⁴ è 1-metiletile;

Ar è 4-metilfenile;

Ar¹ è 3,4-diclorofenile; e

Q è metilene;

ossia, sale bicloridrato della N-{1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-4-metilbenzammide.

11. Composto della rivendicazione 9, in cui:

R⁴ è 1,1-dimetiletile;

Ar è 4-metilfenile;

Ar¹ è 3,4-diclorofenile; e

Q è metilene;

ossia, sale bicloridrato della N-{1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2,2-dimetilpropil}-4-metilbenzammide.

12. Composto della rivendicazione 5, in cui:

Ar è un anello arile; e

Ar¹ è un anello eteroarile.

13. Composto della rivendicazione 12, in cui R⁴ è 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile.

14. Composto della rivendicazione 13, in cui:

Ar è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, acile, -SO₂R (in cui R è alchile, ammino oppure ammino monosostituito oppure disostituito), metilendiossi, ossidrile, alogeno, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, -CONR'R'' (in cui R' e R'' sono idrogeno oppure alchile) oppure -COOH; e

Ar¹ è 1-acetilindol-3-ile, 3-metilbenzotiofen-2-ile oppure 5-nitrotiofen-3-ile.

15. Composto della rivendicazione 5, in cui:

Ar è un anello eteroarile; e

Ar¹ è un anello arile.

16. Composto della rivendicazione 15, in cui R⁴ è 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-

idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile.

17. Composto della rivendicazione 16, in cui:

Ar è piridin-2-ile, piridin-3-ile, chinolin-3-ile oppure 5-metiltiofen-2-ile; e

Ar¹ è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, alogeno, trifluorometile, nitro-gruppo oppure ammino monosostituito oppure disostituito.

18. Composto della rivendicazione 17, in cui:

Ar¹ è 4-nitrofenile, 4-trifluorometilfenile, 4-clorofenile, 3,4-difluorofenile, 2,3-diclorofenile, 3-metil-4-nitrofenile, 3-cloro-4-fluorofenile oppure 3,4-diclorofenile.

19. Composto della rivendicazione 3, in cui T è azoto ed U è carbonio.

20. Composto della rivendicazione 19, in cui R⁴ è alchile oppure eteroalchile e R⁵ è idrogeno.

21. Composto della rivendicazione 20, in cui:

Ar e Ar¹ sono arile.

22. Composto della rivendicazione 21, in cui R⁴ è 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile.

23. Composto della rivendicazione 22, in cui:

Ar è un anello fenile eventualmente sostituito

con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, acile, $-\text{SO}_2\text{R}$ (in cui R è alchile, ammino oppure ammino monosostituito oppure disostituito), metilendiossi, ossidrile, alogeno, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, $-\text{CONR}'\text{R}''$ (in cui R' e R'' sono idrogeno oppure alchile) oppure $-\text{COOH}$; e

Ar^1 è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, alogeno, trifluorometile, nitro-gruppo oppure ammino monosostituito oppure disostituito.

24. Composto della rivendicazione 23, in cui:

Ar è fenile, 4-clorofenile, 3,4-difluorofenile, 4-metilfenile, 3-metossifenile, 4-metossifenile, 4-idrossifenile, 3,4-metilendiossifenile, 4-metilsolfonilfenile, 4-[(2-acetilammino)etil]fenile, 4-{2-[(R)-ammino-3-metilbutirrilammino]etil}fenile, 4-(2-amminoetil)fenile, 4-(amminometil)fenile, 4-(idrossimetil)fenile, 3-amminocarbonilfenile, 3-carbossifenile, 2,5-dimetossifenile, 3,5-dimetossifenile, 3,4-dimetossifenile oppure 4-amminofenile; e

Ar^1 è 4-nitrofenile, 4-trifluorometilfenile, 4-clorofenile, 3,4-difluorofenile, 2,3-diclorofenile, 3-metil-4-nitrofenile, 3-cloro-4-fluorofenile oppure

3,4-diclorofenile.

25. Composto della rivendicazione 24, in cui:

R^4 è 1-metiletile;

Ar è 4-metilfenile;

Ar^1 è 3,4-diclorofenile; e

Q è metilene;

e viene denominato sale bicloridrato della N-{1-(S)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-4-metilbenzammide.

26. Composto della rivendicazione 24, in cui:

R^4 è 1-metiletile;

Ar è 4-(2-amminoetil)fenile;

Ar^1 è 3,4-diclorofenile; e

Q è metilene;

e viene denominato sale bicloridrato della N-{1-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-4-(2-amminoetil)benzammide.

27. Composto della rivendicazione 20, in cui:

Ar è un anello eteroarile; e

Ar^1 è un arile.

28. Composto della rivendicazione 27, in cui R^4 è 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile.

29. Composto della rivendicazione 28, in cui:

Ar è piridin-2-ile, piridin-3-ile, chinolin-3-

ile oppure 5-metiltiofen-2-ile; e

Ar^1 è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, alogeno, trifluorometile, nitro-gruppo oppure ammino monosostituito oppure disostituito.

30. Composto della rivendicazione 29, in cui:

Ar^1 è 4-nitrofenile, 4-trifluorometilfenile, 4-clorofenile, 3,4-difluorofenile, 2,3-diclorofenile, 3-metil-4-nitrofenile, 3-cloro-4-fluorofenile oppure 3,4-diclorofenile.

31. Composto della rivendicazione 30, in cui:

R^4 è 1-metiletile;

Ar è 5-metiltiofen-2-ile;

Ar^1 è 3,4-diclorofenile; e

Q è metilene;

e viene denominato sale cloridrato della N-{1-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-5-metiltiofen-2-carbossammide.

32. Composto della rivendicazione 3, in cui T è carbonio ed U è azoto.

33. Composto della rivendicazione 32, in cui R^4 è alchile oppure eteroalchile e R^5 è idrogeno.

34. Composto della rivendicazione 33, in cui:

Ar è un anello arile oppure eteroarile; e

Ar^1 è un anello arile.

35. Composto della rivendicazione 34, in cui R^4 è 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile.

36. Composto della rivendicazione 35, in cui:

Ar è un anello piridin-2-ile, piridin-3-ile, chinolin-3-ile oppure 5-metiltiofen-2-ile, oppure un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, acile, $-\text{SO}_2\text{R}$ (in cui R è alchile, ammino oppure ammino monosostituito oppure disostituito), metilendiossi, ossidrile, alogeno, ammino, gruppo ammino monosostituito oppure disostituito, $-\text{CONR}'\text{R}''$ (in cui R' e R'' sono idrogeno oppure alchile) oppure $-\text{COOH}$; e

Ar^1 è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, alogeno, trifluorometile, nitro-gruppo oppure ammino monosostituito oppure disostituito.

37. Composto della rivendicazione 2, in cui:

R , R^1 , R^2 e R^3 sono idrogeno; e

E è $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$.

38. Composto della rivendicazione 37, in cui T ed U sono entrambi azoto.

39. Composto della rivendicazione 38, in cui R^4 è alchile oppure eteroalchile; e R^5 e R^6 sono idrogeno.

40. Composto della rivendicazione 39, in cui:

Ar e Ar^1 sono arile.

41. Composto della rivendicazione 40, in cui R^4 è 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile.

42. Composto della rivendicazione 41, in cui:

Ar è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, acile, $-SO_2R$ (in cui R è alchile, ammino oppure ammino monosostituito oppure disostituito), metilendiossi, ossidrile, alogeno, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, $-CONR'R''$ (in cui R' e R'' sono idrogeno oppure alchile) oppure $-COOH$; e

Ar^1 è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, alogeno, trifluorometile, nitro-gruppo oppure ammino monosostituito oppure disostituito.

43. Composto della rivendicazione 42, in cui:

Ar è fenile, 4-clorofenile, 3,4-difluorofenile, 4-metilfenile, 3-metossifenile, 4-metossifenile,

4-idrossifenile, 3,4-metilendiossifenile, 4-metilsolfonilfenile, 4-[(2-acetilammino)etil]fenile, 4-{2-[(R)-ammino-3-metilbutirrilammino]etil}fenile, 4-(2-amminoetil)fenile, 4-(amminometil)fenile, 4-(idrossimetil)fenile, 3-amminocarbonilfenile, 3-carbossifenile, 2,5-dimetossifenile, 3,5-dimetossifenile, 3,4-dimetossifenile oppure 4-amminofenile; e

Ar¹ è 4-nitrofenile, 4-trifluorometilfenile, 4-clorofenile, 3,4-difluorofenile, 2,3-diclorofenile, 3-metil-4-nitrofenile, 3-cloro-4-fluorofenile oppure 3,4-diclorofenile.

44. Composto della rivendicazione 43, in cui:

R⁴ è 1-metiletile;

Ar è 3-metossifenile;

Ar¹ è 3,4-diclorofenile; e

Q è metilene;

ossia, 1-{1-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-3-(3-metossifenil)urea.

45. Composto della rivendicazione 37, in cui T è azoto ed U è carbonio.

46. Composto della rivendicazione 45, in cui R⁴ è alchile oppure eteroalchile; e R⁵ e R⁶ sono idrogeno.

47. Composto della rivendicazione 46, in cui:

Ar e Ar¹ sono arile.

48. Composto della rivendicazione 47, in cui R⁴

è 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile.

49. Composto della rivendicazione 48, in cui:

Ar è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, acile, $-SO_2R$ (in cui R è alchile, ammino oppure ammino monosostituito oppure disostituito), metilendiossi, ossidrile, alogeno, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, $-CONR'R''$ (in cui R' e R'' sono idrogeno oppure alchile) oppure $-COOH$; e

Ar¹ è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, alogeno, trifluorometile, nitro-gruppo oppure ammino monosostituito oppure disostituito.

50. Composto della rivendicazione 49, in cui:

Ar è fenile, 4-clorofenile, 3,4-difluorofenile, 4-metilfenile, 3-metossifenile, 4-metossifenile, 4-idrossifenile, 3,4-metilendiossifenile, 4-metilsolfonilfenile, 4-[(2-acetilammino)etil]fenile, 4-{2-[(R)-ammino-3-metilbutirrilammino]etil}fenile, 4-(2-amminoetil)fenile, 4-(amminometil)fenile, 4-(idrossimetil)fenile, 3-amminocarbonilfenile, 3-carbossifenile, 2,5-dimetossifenile, 3,5-dimetossifenile,

3,4-dimetossifenile oppure 4-amminofenile; e

Ar¹ è 4-nitrofenile, 4-trifluorometilfenile, 4-clorofenile, 3,4-difluorofenile, 2,3-diclorofenile, 3-metil-4-nitrofenile, 3-cloro-4-fluorofenile oppure 3,4-diclorofenile.

51. Composto della rivendicazione 50, in cui:

R⁴ è 1-metiletile;

Ar è 3-metossifenile;

Ar¹ è 3,4-diclorofenile; e

Q è metilene;

ossia, 1-{1-(R)-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil}-3-(3-metossifenil)urea.

52. Composto della rivendicazione 37, in cui T è carbonio ed U è azoto.

53. Composto della rivendicazione 52, in cui R⁴ è alchile oppure eteroalchile; e R⁵ e R⁶ sono idrogeno.

54. Composto della rivendicazione 53, in cui:

Ar e Ar¹ sono arile.

55. Composto della rivendicazione 54, in cui R⁴ è 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile.

56. Composto della rivendicazione 55, in cui:

Ar è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, acile, -SO₂R (in cui

R è alchile, ammino oppure ammino monosostituito oppure disostituito), metilendiossi, ossidrile, alogeno, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, $-\text{CONR}'\text{R}''$ (in cui R' e R'' sono idrogeno oppure alchile) oppure $-\text{COOH}$; e

Ar^1 è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, alogeno, trifluorometile, nitro-gruppo oppure ammino monosostituito oppure disostituito.

57. Composto della rivendicazione 1, in cui:

T è carbonio ed U è azoto;

n è 1;

m è 0;

F è un legame;

Q è una catena alchilenica; e

E è $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ oppure $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$.

58. Composto della rivendicazione 57, in cui:

R, R^1 , R^2 e R^3 sono idrogeno; e

E è $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$.

59. Composto della rivendicazione 58, in cui R^4 è alchile oppure eteroalchile e R^5 è idrogeno.

60. Composto della rivendicazione 59, in cui:

Ar è un anello arile oppure eteroarile; e

Ar^1 è un anello arile.

61. Composto della rivendicazione 60, in cui R^4 è 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile.

62. Composto della rivendicazione 61, in cui:

Ar è piridin-2-ile, piridin-3-ile, chinolin-3-ile oppure 5-metiltiofen-2-ile, oppure è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, acile, $-\text{SO}_2\text{R}$ (in cui R è alchile, ammino oppure ammino monosostituito oppure disostituito), metilendiossi, ossidrile, alogeno, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, $-\text{CONR}'\text{R}''$ (in cui R' e R'' sono idrogeno oppure alchile) oppure $-\text{COOH}$; e

Ar^1 è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, alogeno, trifluorometile, nitro-gruppo oppure ammino monosostituito oppure disostituito.

63. Composto della rivendicazione 57, in cui:

R , R^1 , R^2 e R^3 sono idrogeno; e

E è $-(\text{NR}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$.

64. Composto della rivendicazione 63, in cui R^4

è alchile oppure eteroalchile; e R^5 e R^6 sono idrogeno.

65. Composto della rivendicazione 64, in cui:

Ar è un anello arile oppure eteroarile; e

Ar^1 è un anello arile.

66. Composto della rivendicazione 65, in cui R^4 è 1-metiletile, 1,1-dimetiletile, 2-metilpropile, 3-idrossipropile, 1-idrossietile oppure 2-idrossietile.

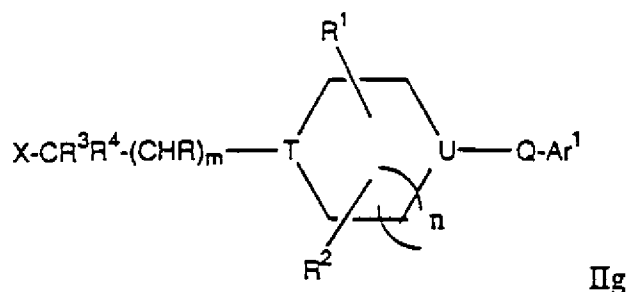
67. Composto della rivendicazione 66, in cui:

Ar è piridin-2-ile, piridin-3-ile, chinolin-3-ile oppure 5-metiltiofen-2-ile, oppure è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, acile, $-SO_2R$ (in cui R è alchile, ammino oppure ammino monosostituito oppure disostituito), metilendiossi, ossidrile, alogeno, ammino, ammino monosostituito oppure disostituito, $-CONR'R''$ (in cui R' e R'' sono idrogeno oppure alchile) oppure $-COOH$; e

Ar^1 è un anello fenile eventualmente sostituito con uno, due oppure tre sostituenti scelti tra alchile, eteroalchile, alcossi, alogeno, trifluorometile, nitro-gruppo oppure ammino monosostituito oppure disostituito.

68. Composizione farmaceutica che comprende una quantità terapeuticamente efficace di un composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 67 e un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

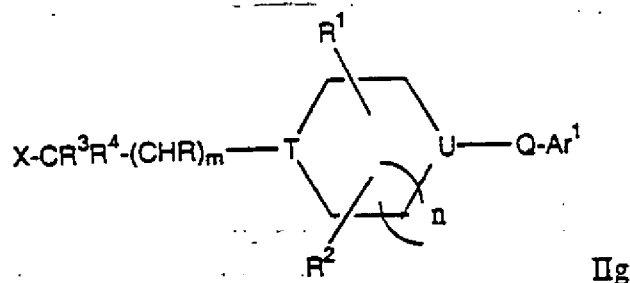
69. Composti di formula generale:



in cui n , m , R , $R^1 - R^4$, T , U , Q e Ar^1 sono come rivendicati nella rivendicazione 1 e X è un gruppo $\text{HN(R}^5\text{)-}$, $\text{HN(R}^6\text{)-}$ oppure carbossi, e R^5 e R^6 sono come rivendicati nella rivendicazione 1.

70. Procedimento per la produzione dei composti secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 67, che consiste nel:

- (a) trasformare il gruppo X in un composto avente la formula generale:



in cui n , m , R , $R^1 - R^4$, T , U , Q e Ar^1 sono come rivendicati nella rivendicazione 1 e X è un gruppo $HN(R^5)-$, $HN(R^6)-$ oppure carbossi, e R^5 e R^6 sono come rivendicati nella rivendicazione 1, in un gruppo $Ar-(F)-(E)-$, in cui Ar , F ed E sono come rivendicati nella rivendicazione 1, oppure

(b) per la produzione di un sale farmaceuticamente accettabile di un composto di formula I, trasformare tale composto di formula I in tale sale.

71. Composti secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-67 ogni qualvolta vengono prodotti secondo il procedimento rivendicato nella rivendicazione 70 oppure secondo un suo equivalente chimico ovvio.

72. Composti secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-67 per l'impiego come sostanze terapeuticamente attive, contro malattie dell'apparato respiratorio, per esempio asma.

73. Impiego di composti secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-67 nel controllo o nella prevenzione di malattie, in particolare asma, oppure per la produzione di preparati farmaceutici aventi tale attività.

74. Metodo per il trattamento di una malattia in

un mammifero trattabile mediante somministrazione di un antagonista CCR-3, che comprende la somministrazione al mammifero di una quantità terapeuticamente efficace di un composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-67.

75. Metodo della rivendicazione 74, in cui la malattia è asma.

76. La presente invenzione come qui precedentemente descritta in particolare.

Ing. Barzanò & Zanardo Milano S.p.A.

I MANDATARI
(firma)



(per sé e per gli altri)

Tr. 1201/C/vf

