



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

# UIBM

<b>DOMANDA NUMERO</b>	<b>101996900529088</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>02/07/1996</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>02/01/1998</b>

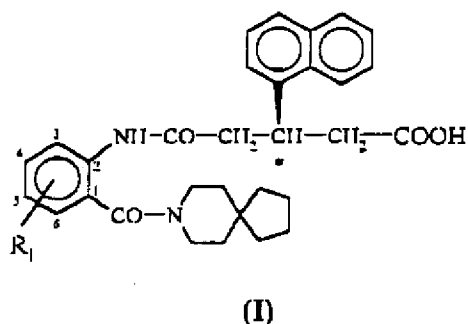
<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
A	61	K		

Titolo

DERIVATI DIAMMIDICI DELL'ACIDO ANTRANILICO AD ATTIVITA' ANTIGASTRINICA  
PROCEDIMENTO PER LA LORO PREPARAZIONE E LORO USO FARMACEUTICO.

## DESCRIZIONE

La presente invenzione ha per oggetto nuovi derivati originali dell'acido antranilico che possono essere rappresentati dalla formula generale (I) sottoindicata



ed in cui l'anello aromatico dell'acido antranilico può essere mono o bisostituito con il gruppo  $R_1$  che può essere scelto indipendentemente tra idrogeno, metile e cloro ed in cui i sostituenti sul centro chirale (asteriscato nella formula (I)) hanno la configurazione R (Rectus).

Preferibilmente l'anello aromatico dell'acido antranilico è bisostituito con il gruppo metile nelle posizioni 3,5 oppure con il cloro in posizione 3 ed il metile in posizione 5.

I composti della presente invenzione dimostrano di essere dei potenti antagonisti recettoriali della gastrina a livello periferico, cioè a livello del sistema gastrointestinale, e dei potenti antagonisti recettoriali della colcistochinina (CCK) a livello del sistema nervoso centrale (CCK-B-antagonisti). Si può pertanto ritenere che essi possono essere usati con vantaggio nella terapia di diverse malattie dell'uomo legate a scompensi dei livelli fisiologici della gastrina e della CCK o di altri polipeptidi bioattivi ad esse correlati, sia a livello dell'apparato gastrointestinale che a livello del sistema nervoso centrale (CNS),

degli organi sensoriali o di altri organi od apparati nei quali tali peptidi bioattivi giocano un ruolo fisiologico o patologico. Così, ad esempio si può preconizzare un vantaggioso impiego di questi composti per il trattamento, a livello gastrointestinale, di malattie legate a disturbi della motilità e del trofismo mucoso quali ad esempio gastriti, ulcera peptica, coliti o di certe forme tumorali gastro-intestinali sostenute da gastrina o ormoni polipeptidici ad essa correlati, ed a livello del CNS, per il trattamento di disturbi psichici quali ad esempio ansia, attacchi di panico, psicosi, come ad esempio schizofrenia, depressione, anoressia, etc. Forme farmaceutiche dei composti oggetto dell'invenzione possono essere preparate secondo tecniche convenzionali come ad esempio compresse, capsule, sospensioni, soluzioni, suppositori o cerotti e possono essere somministrate per via orale, parenterale, rettale, transdermica, transmucosale od altre forme adeguate per ottenere l'effetto terapeutico, come ad esempio preparazioni solide per uso orale ad azione protratta che permettano il rilascio controllato nel tempo della sostanza attiva.

L'ingrediente attivo viene somministrato al paziente tipicamente con una dose di riferimento variabile da 0,01 a 10 mg/kg di peso corporeo per dose. Per la somministrazione per via parenterale è preferibile l'impiego di un sale idrosolubile dei composti in oggetto come il sale sodico oppure un altro sale non tossico e farmaceuticamente accettabile. Come ingredienti inattivi si possono usare sostanze comunemente impiegate in tecnica farmaceutica come eccipienti, leganti, aromatizzanti, disaggreganti, coloranti, umettanti ecc.

Il procedimento per la preparazione dei derivati oggetto dell'invenzione è un processo enantioselettivo che consente di ottenere i derivati di formula (I) nella forma otticamente attiva R (Rectus), che è la forma enantiometrica

farmacologicamente attiva.

Tale procedimento comprende le seguenti operazioni:

a) Far reagire l'anidride isatoica, opportunamente sostituita con  $R_1$ , in cui  $R_1$  ha il significato sopra riportato, con l'azaspiro[4.5]decano cloridrato in presenza di una base terziaria, come la trietilammina, in un solvente inerte anidro, ad una temperatura compresa tra 20°C e quella di ebollizione del solvente, a dare le benzammidi di formula (V).

b) Far reagire l'anidride 3-(1-naftil) glutarica, contenente un atomo di carbonio prochirale, con metanolo, preferibilmente in leggero eccesso, in un solvente inerte, preferibilmente toluene, a temperatura ambiente per un tempo compreso tra le 8 e le 24 ore, in presenza di una quantità semi-catalitica di una base terziaria asimmetrica, preferibilmente la cinchonina o la chinidina, a dare il monometilestere dell'acido (R)-3-(1-naftil) glutarico di formula (IV).

c) Far reagire il metilestere di formula (IV) con tionile cloruro all'ebollizione per un tempo compreso tra 1 e 4 ore, a dare il corrispondente cloruro di formula (III).

d) Far reagire la benzammide di formula (V), con il cloruro di formula (III), in presenza di due moli di una base terziaria, preferibilmente trietilammina, in un solvente inerte anidro, ad una temperatura compresa tra 20°C e 80°C, per un tempo compreso tra 4 e 24 ore, a dare gli amido-esteri di formula (II) in cui  $R_1$  ha il significato sopra riportato.

e) Idrolizzare i composti di formula (II) sciolti in un solvente inerte oppure in una miscela di solventi inerti, come ad esempio metanolo e diclorometano, con una soluzione acquosa di sodio idrossido, a temperatura ambiente, per un tempo compreso tra le 12 e le 72 ore. Dopo evaporazione dei solventi ed acidificazione

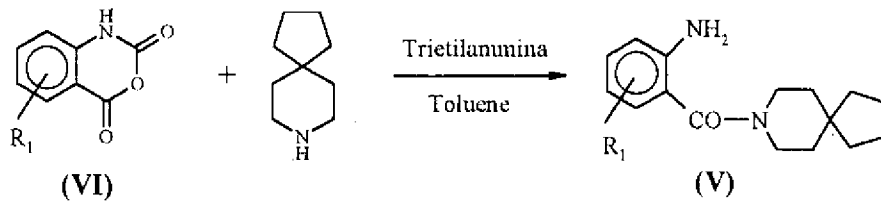
del residuo oleoso, recuperare dalla massa di reazione, con metodi convenzionali, le diammidi dell'acido antranilico di formula (I) in cui  $R_1$  ha il significato sopra riportato e con il centro chirale nella configurazione R (Rectus).

La serie di operazioni del procedimento secondo l'invenzione è illustrato nella sua intierezza dallo schema seguente (Schema 1):

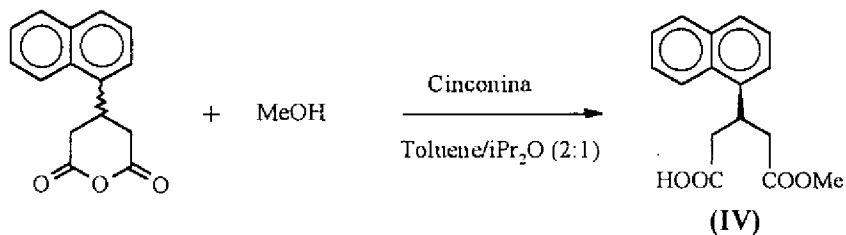
---

## Schema 1

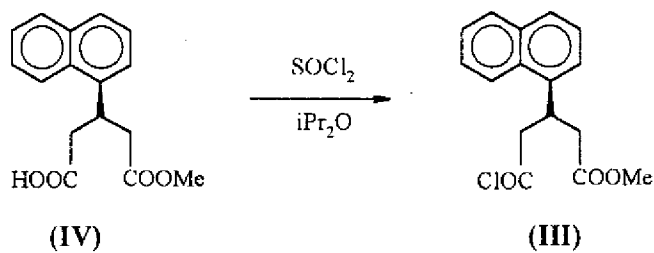
### Passaggio 1



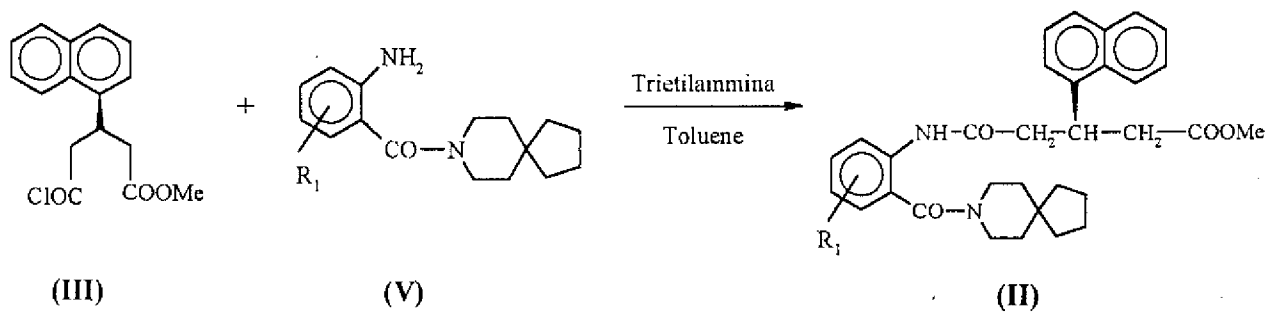
### Passaggio 2



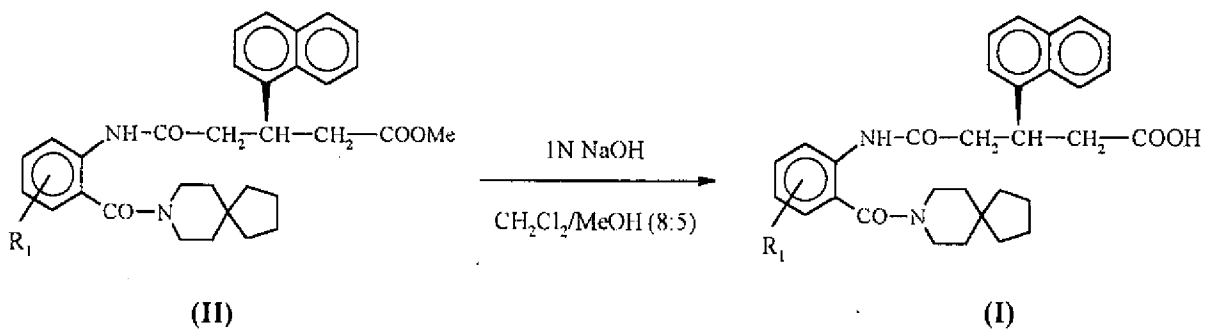
### Passaggio 3



### Passaggio 4



### Passaggio 5



I seguenti esempi vengono riportati per meglio illustrare l'invenzione.

#### Esempio 1

Preparazione della 2-ammino-3,5-dimetil-(azaspiro[4.5]decan-8-il)benzammide (V)  
60 g di anidride 3,5-dimetilsatoica (0.134 moli), 55.1 g di azaspiro[4.5]decano cloridrato (0.314 moli) e 87.5 ml di trietilammina (0.628 moli) sono aggiunti a 500 ml di toluene. Si scalda la soluzione risultante per 2 ore a refluxo, quindi si raffredda e si lava la fase organica con una soluzione di potassio bisolfato (pH 4), poi con soda diluita ed infine al neutro con H<sub>2</sub>O. Dopo anidificazione ed evaporazione dal solvente si ottiene un residuo solido che viene ripreso con etere di petrolio e filtrato. Dopo essiccamento a 50°C sottovuoto si ottengono 69 g di prodotto.

Formula C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O. Resa (77%)

TLC (cloroformio/etile acetato 7:3) rf 0.54. P.f. 91°C.

Tutti i composti intermedi di formula (V) vengono sintetizzati impiegando la medesima procedura (vedi schema 1, passaggio 1).

#### Esempio 2

Preparazione dell'acido (R)-3-(1-naftil)glutarico monometilestere (IV)  
50 g di anidride 3-(1-naftil)glutarica (0.208 moli), 14.7 g di cinchonina (0.05 moli) e 10 ml di metanolo (0.25 moli) sono aggiunti a 1 litro di toluene. Si lascia in reazione 24 ore sotto agitazione a temperatura ambiente. Si lava la soluzione con acido cloridrico diluito ed acqua al neutro. Dopo anidificazione ed evaporazione del solvente il residuo viene ripreso con 150 ml di etere isopropilico. Dopo due ore si filtra il precipitato formatosi, che viene scartato, trattandosi di una miscela al 50% circa di isomero (R) ed isomero (S). La soluzione eterea titolata contenente l'enantiomero (R) solubile in etere è usata

tal quale nel passaggio successivo, senza ulteriore purificazione. Si ottengono 0.13 moli di prodotto, determinati per titolazione della soluzione eterea e non isolati.

Formula  $C_{16}H_{16}O_4$ . Resa 62%.

TLC (alcol isoamilico-acetone- $H_2O$  5:2:2) r.f. 0.65 (N.B.: l'acido 3-(1-naftil)-glutarico ha  $R_f$  0.52 nello stesso eluente).

### Esempio 3

Preparazione del cloruro dell'acido (R)-3-(1-naftil)glutarico monometilestere (III)  
Ad una soluzione eterea contenente 0.10 moli di composto (IV) preparato secondo quanto descritto nell'esempio 2, vengono aggiunti 8.7 ml (0.12 moli) di tionile cloruro. Si scalda la soluzione risultante per 3 ore a refluxo, quindi si raffredda e si evaporano i solventi sotto vuoto. Il residuo oleoso viene sciolto in 100 ml di toluene ed utilizzato tal quale nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

Formula  $C_{16}H_{15}ClO_3$ . Resa 100% (puremente teorica).

### Esempio 4

Preparazione dell'estere metilico dell'acido 3-(R)-(1-naftil)-5-[1'-[carbamoil(8-azaspiro[4.5]decan-8-il)]-3'-5'-dimetil-2'-fenilammino]-5-oxo pentanoico (II)  
A 200 ml di una soluzione toluenica contenente 28.6 g (0.1 moli) dell'ammina (V) preparata secondo quanto descritto nell'esempio 1, vengono aggiunti 28 ml (0.2 moli) di trietilammina e quindi, lentamente, in modo da non superare i  $60^\circ C$ , una soluzione toluenica contenente 0.1 moli del cloruro (III) preparato secondo quanto descritto nell'esempio 3.

Finita l'aggiunta si riscalda a  $60^\circ C$  ancora per 5 ore. Si raffredda, si scarta il precipitato (trietilammina·HCl) per filtrazione, si evapora sotto vuoto il solvente



ed il residuo oleoso viene ripreso con etere etilico e filtrato.

Dopo essiccamento a 50°C sotto vuoto si ottengono 47.6 g di prodotto.

Formula  $C_{34}H_{40}N_2O_4$ . Resa (88%).

TLC (cloroformio/etile acetato 7:3) rf 0.40. P.f. 149°C.

Potere rotatorio  $[\alpha]_D^{21} = 39^\circ$  (1% in metanolo)

Tutti i composti intermedi di formula (II) vengono sintetizzati impiegando la medesima procedura (vedi schema I, passaggio 4).

#### Esempio 5

Preparazione dell'acido 3-(R)-(1-naftil)-5-[1'-carbamoil(8-azaspiro[4.5]decan-8-il)]-3',5'-dimetil-2'-fenilammino]-5-oxopentanoico (Composto 1).

75 g (0.139 moli) del metilestere (II), preparato secondo quanto descritto nell'esempio 4, vengono sciolti in 1 litro di una miscela 1:1 di metanolo/cloruro di metilene. Vi si aggiungono 150 ml di NaOH 1N (0.15 moli) e si lascia in reazione sotto agitazione a temperatura ambiente per 48 ore. Si evaporano i solventi sotto vuoto ed il residuo oleoso viene ripreso con 300 ml di una miscela cloruro di metilene/etile acetato (4:1). Si lascia 12 ore in agitazione e si filtrano via 12 g di precipitato, costituito da una miscela 1:1 degli enantiomeri (1-R) ed (1-S). Il solvente di filtrazione viene lavato con 200 ml di HCl 1N e poi con H<sub>2</sub>O al neutro. Dopo anidrifcazione ed evaporazione dei solventi sotto vuoto, si ottiene un residuo semisolido che cristallizza per trattamento con etere isopropilico. Dopo essiccamento a 50°C sotto vuoto si ottengono 57 g di prodotto. P.f. 182°C (cristallizzato da etile acetato).

Formula  $C_{33}H_{38}N_2O_4$ . Resa 78%

HPLC: rt 12.4 min.

Condizioni HPLC: colonna Adsorbosphere C18, lunghezza 25 cm, eluente

$\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.01M/Metanolo 25/75 (pH 2.85), flusso 0.9 ml/min, detector UV a 224 nm.

Potere rotatorio  $[\alpha]_D^{21} = 31.5^\circ$  (metanolo/cloroformio 75/25).

Purezza ottica [EC = Elettroforesi capillare] = 97%.

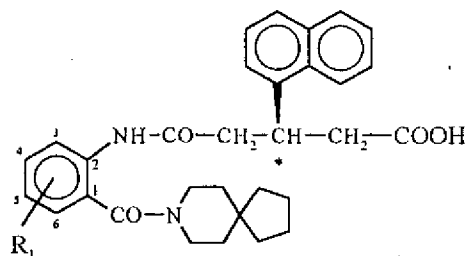
Condizioni analitiche per l'analisi EC: colonna capillare in silice fusa non ricoperta 82.7 cm; diametro capillare 50  $\mu\text{m}$ ; temperatura 35.0°C; voltaggio 22kV (266 V/cm); rivelatore UV a 225 nm; campione: 0.3 mg/mL in 500  $\mu\text{L}$  di metanolo +  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$  20 mM a 5 mL; volume iniettato circa 13 nL (pari a circa 3.8 ng); tampone di eluizione:  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$  60 nM + acido ursodeossicolico 50 mM a pH 9.2; tempo di migrazione: 17.0 minuti contro 17.3 dell'enantiomero S.

Tutti i composti di formula I vengono sintetizzati impiegando la medesima procedura esemplificata per il Composto 1 (vedi schema 1, passaggio 5).

Nella seguente tabella 1 vengono riportati alcuni derivati di formula (I) così ottenuti, secondo l'invenzione, con alcune caratteristiche chimico-fisiche che li indentificano.

Per la sintesi degli enantiomeri delle serie S, non oggetto dell'invenzione, ma esemplificati in tabella 1; e preparati a scopo comparativo, si è impiegato lo stesso procedimento descritto dallo schema 1, con l'unica eccezione nel passaggio 2, in cui come induttore di sintesi asimmetrico si è usato la chinina al posto della cinchonina.

**Tabella 1: Composti di formula (I)**



Composto	Formula	R <sub>1</sub>	Punto di fusione (°C)	HPLC (rt in minuti)	Potere rotatorio [α] <sub>D</sub> <sup>21</sup> (solvente)	Elettroforesi capillare (rt in minuti)
1	C <sub>33</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	3,5-dimetile	182	12.4	31.5° (MeOH/CHCl <sub>3</sub> 3:1)	17.0
2	C <sub>32</sub> H <sub>35</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	3-cloro,5-metile	205	12.8	29.5° (MeOH)	17.9
3	C <sub>31</sub> H <sub>32</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	3,5-dicloro	187	17.5	11.2° (CHCl <sub>3</sub> )	19.0
4*	C <sub>33</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	3,5-dimetile	180	12.4	-29.6° (MeOH/CHCl <sub>3</sub> 3:1)	17.3
5*	C <sub>32</sub> H <sub>35</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	3-cloro,5-metile	202	12.8	-27.0° (MeOH)	18.3

(\*) I composti 4 e 5 sono enantiomeri appartenenti alla configurazione S (sinister) e sono stati riportati per motivi di comparazione.

**JACOBACCI & PERANI S.p.A.**

## DESCRIZIONE DELL'ATTIVITA' FARMACOLOGICA

### 1) Attività anticolecistochinica (anti CCK-B) in vitro

Per valutare la capacità di interagire da parte dei composti oggetto dell'invenzione con il recettore CCK-B centrale, si è utilizzato la [3-H][pBC264]CCK-7. Questo ligando ha dimostrato di essere selettivo per i recettori CCK-B, avendo un'affinità di 3 ordini di grandezza logaritmici più elevata per i recettori della corteccia (CCK-B) rispetto a quelli del pancreas (CCK-A) nella cavia [Durieux C. et al; Eur. J. Pharmacol. 168 (1989), pag. 269].

Si sono pertanto utilizzate cortecce cerebrali di cavia albina maschio, seguendo il metodo sopra citato, ed in modo da ottenere un contenuto di membrane corrispondenti a circa 300 mcg di proteine/mL incubate con una concentrazione finale 0.2 nM di radioligando. I risultati ottenuti sono mostrati in tabella 2 in cui viene riportata la  $IC_{50}$ , cioè la concentrazione (in micromoli/litro) dell'antagonista capace di spiazzare per il 50% la [3-H][pBC264]CCK-7 dal recettore, per alcuni dei composti oggetto dell'invenzione.

**Tabella 2: Inibizione del binding della (<sup>3</sup>H)-[pBC264]-  
CCK-7 alle membrane corticali di cavia**

Composto	$IC_{50} \times 10^{-9} M$
1	5.1
2	2.5
3	4.7
4	54.7
5	22.9
Pentagastrina	3.0

I composti 4 e 5 che sono gli enantiomeri (S), rispettivamente dei composti 1 e 2, e quindi non sono oggetto dell'invenzione, ma sono stati riportati a titolo esemplificativo, sono mediamente 10 volte meno attivi dei corrispondenti derivati (R).

Dai dati riportati in tabella 2 si osserva che alcuni dei composti oggetto dell'invenzione sono degli inibitori estremamente potenti del binding della [pBC264]CCK-7 ai recettori delle membrane corticali di cavia, dimostrando di possedere, su questo modello sperimentale, la stessa affinità per il recettore centrale della CCK (CCK<sub>B</sub>) dell'agonista specifico pentagastrina.

2) Attività antigastrinica (periferica) in cellule di mucosa gastrica di coniglio in vitro

Le cellule parietali della mucosa gastrica sono responsabili della secrezione di HCl. Esse presentano recettori di membrana specifici che possono essere attivati dalla gastrina e che sono stati definiti come recettori gastrinici o colecistochinini di tipo B (CCK-B).

Poiché è stato osservato che l'attivazione dei recettori CCK-B da parte della gastrina porta ad un innalzamento dei livelli di calcio ione citosolico, è stata utilizzata una tecnica di misurazione dell'aumento di calcio intracellulare indotto da gastrina, in presenza ed in assenza dei composti oggetto dell'invenzione, come indice dell'attività antigastrinica dei composti stessi.

Sospensioni ( $0.8 \times 10^6$ /mL) di cellule di mucosa gastrica di coniglio sono state preparate mediante tecniche convenzionali utilizzando come enzimi digestivi collagenasi e pronasi; la stima dei valori di  $[Ca^{2+}]_i$ , basali o raggiunti dopo stimolazione del sistema cellulare, è stata condotta in accordo con Gryniewicz et al [J. Biol. Chem. 260 (1985), 3440]. Nei campioni controllo le cellule sono

state stimulate con gastrina  $5 \times 10^{-8}$ , mentre nei campioni in cui è stato valutato l'effetto dei composti in oggetto, le cellule sono state con essi incubate prima della stimolazione con gastrina. I risultati sono stati espressi come incrementi di  $[Ca^{2+}]_i$  percentuali rispetto al valore controllo. L'attività antigastrinica dei composti è stata espressa come  $IC_{50}$ , cioè la concentrazione (in micromoli/litro) alla quale la risposta allo stimolo indotto dalla gastrina è ridotta del 50%. I risultati così ottenuti per alcuni composti oggetto dell'invenzione sono riportati in tabella 3.

**Tabella 3: Inibizione dell'aumento di calcio citosolico indotto da gastrina in cellule della mucosa gastrica di coniglio**

Composto	$IC_{50} \times 10^{-9} M$
1	4.3
2	3.5
3	8.8
4	68.8
5	82.0

Dai dati riportati in tabella 3 si osserva che alcuni dei composti oggetto dell'invenzione sono degli inibitori estremamente potenti dell'aumento di calcio citosolico indotto da gastrina nelle cellule della mucosa gastrica di coniglio.

Sostanzialmente l'attività antigastrinica periferica è in buon accordo con l'attività antigastrinica ottenuta centralmente con gli studi di binding illustrati precedentemente in tabella 2. Infatti i composti 1-3 risultano essere anche in questo caso attivi in un range di concentrazioni nanomolare. Generalmente i

composti in oggetto, esplicano l'attività antigastrinica su questo modello a concentrazioni circa 20 volte inferiori di quelle ottenute con i corrispondenti enantiomeri delle serie (S) (cioè i composti 4-5).

### 3) Attività anticolecistochinica (anti CCK-A)

Onde verificare l'ipotesi che i composti oggetto dell'invenzione, fossero degli antagonisti CCK-B specifici, si è saggiata anche una loro eventuale attività CCK-A antagonista. Come modello sperimentale si è utilizzato la cistifellea di cavia stimolata in vitro da CCK-8 secondo il metodo descritto da Makovec et al. [(Arzneim. Forsch. / Drug. Res. 35 (7), 1048-1051 (1985))].

Nessuno dei composti saggiati ha dimostrato di possedere un'attività CCK-A antagonista più potente di  $1 \times 10^{-6}$  M.

Confrontando queste attività con quella CCK-B antagonista precedentemente illustrata in tabella 2 si può concludere che i composti in oggetto sono degli antagonisti specifici per il recettore CCK-B, esibendo i composti più potenti come ad esempio il composto 1, una affinità almeno 1000 volte più elevata per il recettore gastrinico (CCK-B) che non per quello colecistochinico (CCK-A).

### 4) Attività ansiolitica

Fra le possibili attività terapeutiche dei composti in oggetto sul Sistema Nervoso Centrale, legate a scompensi dei livelli fisiologici neuronali di gastrina o di altri peptidi ad essa correlati, appare particolarmente interessante la loro potenziale attività ansiolitica.

E' stato infatti recentemente postulato un importante ruolo per il recettore centrale CCK-B nell'ansietà. Questo in accordo con studi condotti anche sull'uomo che hanno dimostrato che i meccanismi CCK-B centrali hanno una funzione importante nella mediazione degli attacchi di panico [Bradwejn, J. et

al; J. Psychopharmacology 6 (1992), 345]. Onde confermare questa ipotesi, si è valutata l'attività ansiolitica di alcuni tra i più potenti CCK-B antagonisti oggetto dell'invenzione, utilizzando il metodo dell' "elevated plus-maze" nel ratto, condotto in accordo con Pellow et al. [J. of Neurosc. Meth. 14 (1985), 149-167]. Si è usato un labirinto la cui lunghezza delle braccia a croce era di 45 cm e posto ad una altezza da terra di 70 cm. Un composto dotato di attività ansiolitica produce su questo modello sperimentale un aumento % del tempo di permanenza nelle braccia aperte ed un aumento % del numero di entrate nelle braccia aperte.

I risultati ottenuti sono mostrati nella seguente tabella 4, dove sono riportate le attività ottenute con diverse dosi del composto **1** somministrato per via intraperitoneale (IP) in confronto con un gruppo di animali trattati con soluzione fisiologica per la stessa via.

---



Tabella 4: Attività ansiolitica nel ratto al "Plus Maze" test

Composti	Dose mg/kg I.P.	N° Animali	Ingressi Braccia Aperte/Ingressi totali (%)	% Effetto Vs controlli	Tempo Braccia Aperte/Tempo totale (%)	% Effetto Vs controlli
Controlli	--	12	31.8	--	21.7	--
<b>Composto 1</b>	0.03	12	42.2	32.6	27.5	26.4
"	0.3	12	41.8	31.5	32.8 (*)	50.9
"	3.0	12	40.2	26.3	30.1	38.5

(\*): Duncan test:  $p < 0.05$  vs gruppo controllo

Dall'esame della tabella 4 si nota come il composto 1 espliciti un'attività di tipo ansiolitico.

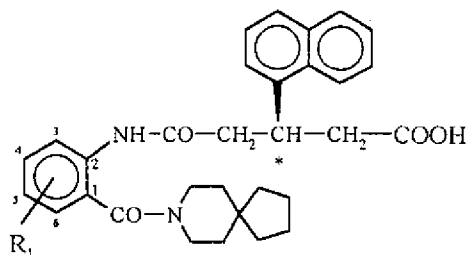
Si vede infatti che nell'intervallo di dosi 0.03-3 mg/kg I.P. il composto aumenta la % di ingressi nelle braccia aperte sul numero di ingressi totali rispetto ai controlli.

Il composto 1 inoltre aumenta alla dose centrale impiegata, cioè 0.3 mg/kg I.P., la % del tempo di permanenza nelle braccia aperte; tale aumento è significativo rispetto al gruppo degli animali controllo, trattati con la sola soluzione fisiologica.

La risposta di tipo ansiolitico evidenziata dal composto 1 presenta un andamento a campana che è tipico dei composti attivi sul Sistema Nervoso Centrale.

## RIVENDICAZIONI

- 1) Composti che possono essere rappresentati dalla formula generale (I) sottoindicata:



(I)

ed in cui l'anello aromatico dell'acido antranilico può essere mono o bisostituito con il gruppo R<sub>1</sub> che può essere scelto indipendentemente tra idrogeno, metile e cloro ed in cui i sostituenti sul centro chirale (asteriscato nella formula (I)) hanno la configurazione R (Rectus).

2) Composto secondo la rivendicazione 1 di formula generale (I) in cui l'anello aromatico dell'acido antranilico è bisostituito con il gruppo metilico nelle posizioni 3 e 5 ed in cui la stereochimica del centro chirale segnato con (\*) in (I) è R (Rectus).

3) Composto secondo la rivendicazione 1 di formula generale (I) in cui l'anello aromatico dell'acido antranilico è sostituito con il cloro in posizione 3 e con il gruppo metilico in posizione 5 ed in cui la stereochimica del centro chirale segnato con (\*) in (I) è R (Rectus).

4) Preparato farmaceutico comprendente come sostanza attiva almeno uno dei composti secondo la rivendicazione 1 o un loro sale farmaceuticamente accettabile.

5) Preparato farmaceutico secondo la rivendicazione 4 per l'impiego in

terapia in funzione della sua attività antiulcera.

6) Preparato farmaceutico secondo la rivendicazione 4 per l'impiego nella terapia delle affezioni dell'apparato gastrointestinale quali gastriti, dispepsia non ulcerosa, ernia jatale, disfunzione del trofismo mucoso gastrointestinale, colon irritabile e disturbi della motilità.

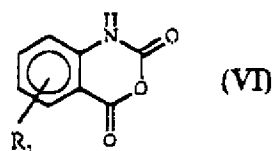
7) Preparato farmaceutico secondo la rivendicazione 4 per l'impiego nella terapia delle affezioni tumorali sostenute dalla gastrina, dalla colecistochinina ed altri polipeptidi bioattivi ad essi correlati.

8) Preparato farmaceutico secondo la rivendicazione 4 per il trattamento di situazioni patologiche del SNC legati a scompensi dei livelli fisiologici neuronali della gastrina o di altri polipeptidi bioattivi ad essa correlati, quali ad esempio ansia, attacchi di panico, psicosi, depressione, anoressia etc. o ad altre affezioni patologiche degli organi di senso correlate al meccanismo d'azione dei composti secondo la rivendicazione 1.

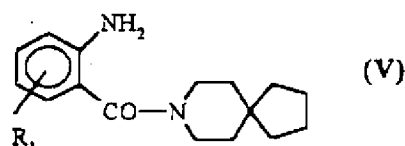
9) Preparato farmaceutico secondo la rivendicazione 4 comprendente inoltre ingredienti inattivi farmaceuticamente accettabili, scelti dal gruppo degli ingredienti accettabili per le varie forme farmaceutiche, quali leganti, aromatizzanti, disgreganti, conservanti, umettanti, e miscele di questi, o ingredienti che facilitano l'assorbimento transdermico o transmucosale che permettano il rilascio controllato nel tempo della sostanza attiva.

10) Procedimento per la preparazione di un derivato di formula generale (I) in cui  $R_1$  ha il significato sopra riportato nella rivendicazione 1 ed in cui i sostituenti sul centro chirale asteriscato con (\*) hanno la configurazione R (Rectus) che comprende le operazioni di:

a) Far reagire l'ammide isatoica di formula (VI):



in cui R<sub>1</sub> ha il significato sopra riportato, con l'azaspiro[4.5]decano cloridrato in presenza di una base terziaria, come la trietilammina, in un solvente inerte anidro, ad una temperatura compresa tra 20°C e quella di ebollizione del solvente, a dare le benzammidi di formula (V).

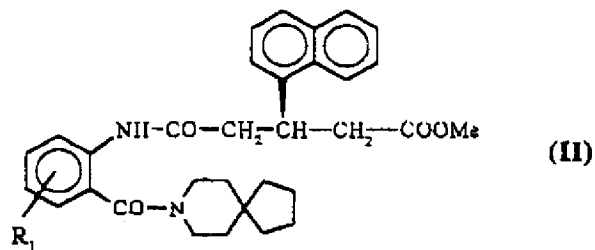


b) Far reagire l'anidride 3-(1-naftil) glutarica, contenente un atomo di carbonio prochirale, con metanolo, preferibilmente in leggero eccesso, in un solvente inerte, preferibilmente toluene, a temperatura ambiente per un tempo compreso tra le 8 e le 24 ore, in presenza di una quantità semi-catalitica di una base terziaria asimmetrica, preferibilmente la cinchonina o la chinidina, a dare il monometilestere dell'acido R-3-(1-naftil) glutarico.

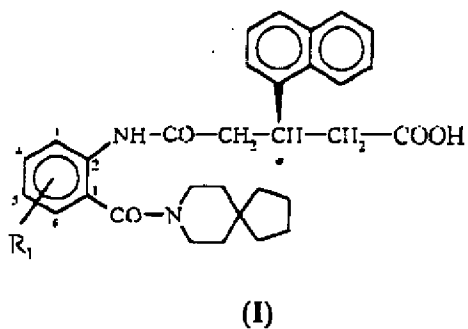
c) Far reagire il monometilestere dell'acido (R)-3-(1-naftil)glutarico con tionile cloruro all'ebollizione per un tempo compreso tra 1 e 4 ore, a dare il corrispondente cloruro.

d) Far reagire le benzammidi di formula (V) in cui R<sub>1</sub> ha il significato sopra riportato con il cloruro dell'acido (R)-3-(1-naftil)glutarico monometilestere, in presenza di due moli di una base terziaria, preferibilmente trietilammina, in un solvente anidro, ad una temperatura compresa tra 20°C e 80°C, per un tempo compreso tra 4 e 24 ore, a dare i diammido-esteri di formula (II) in cui R<sub>1</sub> ha il significato sopra riportato.

e) Idrolizzare i diammido-esteri di formula (II)

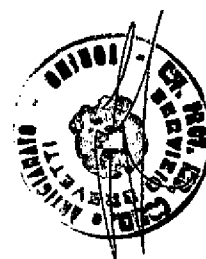


in cui  $R_1$  ha il significato sopra riportato, sciolti in un solvente inerte oppure in una miscela di solventi inerti, come ad esempio metanolo e diclorometano, con una soluzione acquosa di sodio idrossido, a temperatura ambiente, per un tempo compreso tra 12 e 72 ore. Dopo evaporazione dei solventi ed acidificazione del residuo oleoso, recuperare dalla massa di reazione, con metodi convenzionali le diammidi dell'acido antranilico di formula (I) in cui  $R_1$  ha il significato sopra riportato ed in cui i sostituenti sul centro chirale asteriscato (\*) hanno la configurazione R (Rectus).



PER INCARICO

Ing. Paolo RABELLI  
N. iscriz. ALBO 435  
*Lib. proprio e per gli altri*



JACOBACCI & PERANI S.p.A.