



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

DOMANDA NUMERO	102001900911785
Data Deposito	27/02/2001
Data Pubblicazione	27/08/2002

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

OMEGA-AMMINOALCHILAMMIDI DI ACIDI R-2-ARIL-PROPIONICI COME INIBITORI DELLA
CHEMIOTASSI DI CELLULE POLIMORFONUCLEATE E MONONUCLEATE.

445 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

FM/as "OMEGA-AMMINOALCHILAMMIDI DI ACIDI R-2-ARIL-
PROPIONICI COME INIBITORI DELLA CHEMIOTASSI DI CELLULE
POLIMORFONUCLEATE E MONONUCLEATE"

a nome : DOMPE' S.p.A.

con sede in: L'Aquila

M 2001A 000395

27 FEB. 2001

* *

La presente invenzione ha per oggetto omega-amminoalchilammidi di acidi R-2-aril-propionici come inibitori della chemiotassi di cellule polimorfonucleate e mononucleate.

Introduzione e background dell'invenzione

Ammidi di acidi arilpropionici antiinfiammatori, quali ad esempio amminoalchilesteri e N-dietilammino-propilammidi di (\pm) rac-ibuprofene e (\pm) rac-naproxene sono state proposte come pro-farmaci degli stessi acidi in considerazione della loro buona tollerabilità gastrointestinale ed efficienza antiinfiammatoria/analgesica, nonostante siano in vitro meno potenti degli acidi precursori come inibitori della sintesi di prostaglandine (Shanbhag VR et al., J. Pharmaceutical Sci., 81, 149, 1992 e riferimenti 8-19 ivi citati).

Pirketopofene [(\pm) N-4-metil-piridil-2-[3-(benzoilfenil)]-propionamide] e Am-tolmetin-guacile (AMG, guaiacol-estere del tolmetinglicinamide, Eufans) sono esempi di prodrugs di corrente impiego terapeutico.

Una discreta attività antiinfiammatoria, minori effetti collaterali ed una buona tollerabilità a livello gastroenterico sono descritti per una serie di ammidi ad attività antiinfiammatoria che comprendono le (\pm)-2-piperidin-propilammidi di (\pm) rac-ibuprofene, indometacina, acido p-cloro-benzoico,

acetil-salicilico (ASA), diacetilgenticico ed adamantan-1-carbossilico (Nawladonski F e Reewuski, Pol. J. Chem., 52, 1805, 1978). Altre ammidi di acidi (\pm) 2-aril-propionici sono state descritte da S. Biniecki et al., [PL 114050 (31. 01. 1981)], H. Akguen et al., [Arzneim-Forssh., 46, 891, 1986] e da G. L. Levitt et al., [Russ. J. Org. Chem., 34, 346, 1998].

Un'attività antiinfiammatoria ed analgesica (in vivo) non inferiore e talvolta superiore a quella degli acidi liberi precursori, accompagnata da un sostanziale decremento dell'attività ulcerogena, è stata attribuita alle N-3-piperidilpropilammidi del (\pm) ketoprofene e (\pm) flurbiprofene e ad alcune basi di Mannich ottenute per reazione di ammidi ($-\text{CONH}_2$) con formaldeide ed una serie di ammine secondarie tra cui morfolina, piperidina, dicitcloesilammina, dimetilammina, dietilammina, dibenzilammina e dibutilammina (N. Kawathekar et al., India J Pharm. Sci., 60, 346, 1998).

Recentemente, WO 00/40088 (13.07.2000) descrive che la semplice conversione in ammidi del gruppo carbossilico di un acido 2-arilacetico o 2-arilpropionico trasforma questa tipologia di FANS da inibitori selettivi delle COX-1 in inibitori selettivi delle COX-2, il che spiegherebbe la minore gastrolesività osservata con le ammidi, a lungo ritenute semplici pro-drugs.

L'inibizione delle cicloossigenasi (COX-1 e COX-2) da parte degli acidi (\pm)2-aril-propionici è limitata ai soli S (+)-enantiomeri ed alla quota parte di CoA-tioesteri dell'enantiomero R che subisce bioconversione epatica nell'enantiomero S.

Non esiste tuttavia una correlazione fra inibizione delle ciclossigenasi ed effetto analgesico; sono pertanto stati considerati altri meccanismi d'azione, quali l'inibizione della translocazione del fattore di trascrizione nucleare-kB

(NF-kB), e l'inibizione della chemiotassi di neutrofili indotta dall'interleuchina 8 (IL-8).

Recentemente è stato infatti rivendicato [WO/0050019] l'uso di enantiomeri (R) del flurbiprofene, ketoprofene, naproxene, tiaprofene e fenoprofene come inibitori dell'attivazione del fattore di trascrizione NF-kB, utili nella terapia di malattie NF-kB dipendenti (asma, tumore, shock, morbo di Crohn e colite ulcerosa, arteriosclerosi etc.).

US 6,069,172 descrive l'uso di formulazioni farmaceutiche di sali d'ammonio dell'R (-) ketoprofene nell'inibizione della chemiotassi di neutrofili indotta dall'interleuchina 8 (IL-8).

WO/0024710 descrive N-acilsolfonammidi di acidi R(-)-2-aril-propionici come inibitori della chemiotassi dei neutrofili IL-8 dipendente.

Due recenti domande di brevetto [PCT/EP01/01285 e MI2000A00836] descrivono ammidi di acidi R-2-aril-propionici e R-2-(amminofenil)-propionici, anch'esse utili nella prevenzione dell'attivazione leucocitaria indotta da IL-8.

Sorgenti cellulari dell'IL-8 sono i monociti, i neutrofili polimorfonucleati, le cellule epiteliali, i cheratinociti dopo stimolazione da parte di fattori quali i lipopolisaccaridi, l'interleuchina 1 (IL-1) ed il TNF- α . La frazione C5a del complemento, oltre ad essere un mediatore diretto dell'infiammazione, è direttamente coinvolta nell'induzione e nel rilascio di IL-8 da parte dei monociti (Ember JA et al., Am. J Pathol., 144, 393, 1994).

L'attivazione del sistema del complemento come risposta ad eventi immunologici e non, media l'amplificazione della risposta infiammatoria sia attraverso un'azione diretta di membrana sia attraverso il rilascio di numerosi

peptidi derivati dal complemento che, interagendo con singoli componenti cellulari, contribuiscono alla propagazione dei processi infiammatori.

Questi peptidi, chiamati anafilatossine, comprendono il C3a, il C4a, entrambi peptidi di 77 amminoacidi, prodotti dalle frazioni C3 e C4 del complemento dalle rispettive convertasi. La C5 convertasi, a sua volta, scinde la frazione C5 del complemento a dare la glicoproteina C5a.

Proprietà comuni a tutti questi peptidi sono il rilascio cellulare di ammine vasoattive e di enzimi lisosomiali, la contrazione della muscolatura liscia e l'accentuata permeabilità vascolare.

Il C5a, inoltre, causa chemiotassi ed aggregazione di neutrofilii, stimola il rilascio di leucotrieni e di specie ossidate dell'ossigeno, induce nei macrofagi la trascrizione di IL-1 e la produzione di anticorpi.

Non a torto la molecola C5a del complemento è stata definita il mediatore pro infiammatorio "completo".

L'ampiezza delle attività cui dà luogo il C5a è in netto contrasto con quanto accade con altri mediatori dell'infiammazione: le citochine (IL-8, MCP-1 e RANTES) sono altamente selettive verso le cellule che attraggono, mentre istamina e bradichinina sono deboli agenti chemiotattici.

Vi sono convincenti evidenze di un coinvolgimento *in vivo* del C5a in una moltitudine di stati patologici che, oltre all'ischemia/riperfusion, comprendono dermatosi autoimmune, glomerulonefrite idiopatica membranoproliferativa, iperresponsività delle vie aeree, malattie infiammatorie croniche delle vie aeree: ARDS e CODP, morbo di Alzheimer, artrite reumatoide giovanile (N.P. Gerard, Ann. Rev. Immunol.,12, 755, 1994).

Il potenziale neuroinfiammatorio delle anafilatossine C5a e C5a-desArg

può dipendere dalla produzione locale della proteina del complemento e/o dall'attivazione di aggregati proteici extracellulari come la beta-amiloide. Il C5a può, inoltre, mediare la risposta infiammatoria di astrociti e microglia inducendo chemiotassi ed attivazione cellulare.

Studi d'ingegneria genetica e di biologia molecolare hanno permesso la clonazione del recettore del C5a e la realizzazione di antagonisti recettoriali del complemento. Fra questi si annoverano il recettore solubile CR1, (Weisman HF et al., Science, 239, 146, 1990; Pemberton M. et al., J. Immunol., 150, 5104, 1993) ed il peptide ciclico F-[OPdChWR] che antagonizza il legame del C5a al suo recettore (CD38) sui leucociti polimorfonucleati ed inibisce la chemiotassi indotta dal complemento, la produzione di citochine da parte dei macrofagi ed *in vivo* la neutropenia indotta nel ratto dalla stimolazione con il complemento e con LPS (Short A: et al., Br. J. Pharmacol., 126, 551, 1999; Haynes DR et al., Biochem. Pharmacol., 60, 729, 2000). Similmente gli antagonisti recettoriali CGS 27913 ed il suo dimero CGS 32359 inibiscono *in vitro* il legame del C5a alle membrane dei neutrofili, la mobilizzazione del Ca^{2+} intracellulare, il rilascio di lisosima, la chemiotassi e l'edema dermale indotto nel coniglio (Pellas TC et al., J. Immunol., 160, 5616, 1998).

Infine, per selezione con la tecnica del "phage display" da librerie fagiche è stato isolato un antagonista recettoriale del C5a che attenua la risposta infiammatoria in malattie da immuno complessi o conseguenti al danno da ischemia e riperfusione (Heller T. et al., J. Immunol., 163, 985 1999).

Fra gli antagonisti recettoriali a struttura non proteica, derivati di 4,6-diammino-chinoline sostituite sono risultati antagonisti recettoriali del C5a relativamente selettivi con IC_{50} nell'intervallo fra 3,3 e 12 $\mu\text{g/mL}$ (Lanza TJ et

al., J. Med. Chem., 35, 252, 1992). Questi composti sono risultati selettivi verso i formil peptidi ed il PAF mentre sono quasi equipotenti antagonisti del legame dell'IL-8 ai suoi recettori.

In certe situazioni patologiche come certe forme di psoriasi refrattarie ad ogni trattamento terapeutico ove l'accumulo di neutrofili sotto lo strato corneo è ritenuto una diretta conseguenza dell'azione sinergica di IL-8 e del complemento C5a/C5a desArg (T. Terul et al., Exp. Dermatol., 9,1, 2000), potrebbe essere altamente auspicabile disporre di inibitori della chemiotassi e dell'attivazione cellulare stimolata dal C5a e nel contempo modulatori del recettore dell'IL-8 e di quello di altre citochine.

Nonostante le grandi potenzialità terapeutiche sinora discusse per molti degli antagonisti recettoriali del C5a, la prevalente struttura peptidica ne limita di fatto l'utilità terapeutica (Pellas TC, Wennogle P, Curr. Pharm. Des., 10, 737, 1999).

In alternativa, il nafomastat mesilato (FUT 175), ed alcuni suoi analoghi (Ueda N. et al., Inflammation Res 49, 42, 2000), inibitori della serina-proteasi, hanno recentemente riscosso un certo interesse in quanto inibitori dell'attivazione del complemento e della produzione di C3a e C5a (Issekutz AC et al., Int. J. immunopharmacol, 12, 1, 1990, Inagi R et al., Immunol. Lett., 27, 49, 1991), per le loro potenzialità nel trattamento dello shock e nella prevenzione del rigetto (multiple organ failure e iperacute graft reject).

Inibitori del complemento sono inoltre stati proposti anche nel trattamento di malattie neurologiche quali il morbo di Alzheimer (McGeer & McGeer PL, Drugs 55, 738, 1998).

Il complemento è inoltre sicuramente coinvolto nella patogenesi del

danno renale, sia interstiziale cronico sia glomerulare acuto. In questa prospettiva, il controllo della sintesi locale del complemento è un obiettivo terapeutico potenziale, volto a prevenire i danni a carico del rene nativo e trapiantato (Sheerin NS & Sacks SH, Curr. Opinion Nephrol. Hypert., 7, 395, 1998).

Recentemente abbiamo osservato che la riduzione dell'anello eterociclico aromatico di alcune N-pirid-4-il 2-(R)-aril-propionammidi determina una pronunciata attenuazione (da 1 a 2 ordini logaritmici) della loro potenza come inibitori della chemiotassi indotta da IL-8. Inaspettatamente, l'attività farmacologica prevalente delle risultanti esaidro-piridinil-ammidi è l'inibizione della chemiotassi di neutrofili e di monociti umani indotta dalla frazione C5a del complemento.

In accordo con questi risultati è stata identificata una classe di ammidi di acidi 2-arilpropionici recanti un gruppo amminico in posizione omega sul sostituente ammidico, che sono in grado di inibire l'attività chemiotattica indotta da C5a e da altre proteine chemiotattiche la cui attività biologica è associata all'attivazione di un recettore a 7 domini di membrana (7-TD) omologo a quello di C5a (ad esempio il recettore di C3a ed il recettore di CXCR2; Neote K. et al., Cell, 72, 415, 1993; Tornetta M.A., J. Immunol., 158, 5277, 1997).

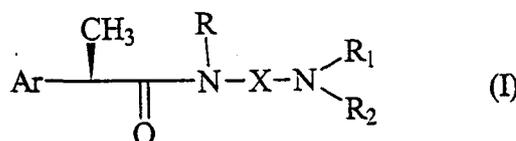
Breve descrizione dell'invenzione

Oggetto della presente invenzione sono omega-amminoalchilammidi di acidi R 2-aril-propionici e composizioni farmaceutiche che le contengono, utili nell'inibizione dell'attivazione chemiotattica indotta da C5a e da altre proteine chemiotattiche la cui attività biologica è associata all'attivazione di un

recettore a 7 domini di membrana (7-TD) omologo a quello del C5a, in particolare utili nell'inibizione dell'attivazione chemiotattica di neutrofili e di monociti indotta dalla frazioni C5a del complemento e nel trattamento di patologie dipendenti da detta attivazione.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

La presente invenzione riguarda gli (R) enantiomeri di ammidi di acidi (\pm) 2-aril-propionici di formula (I):



in cui

Ar rappresenta un gruppo arile sostituito o non sostituito;

R rappresenta idrogeno, C₁-C₄ alchile, C₂-C₄ alchenile, C₂-C₄ alchinile, eventualmente sostituiti da un gruppo CO₂R₃, in cui R₃ rappresenta idrogeno o un gruppo alchilico C₁-C₆ lineare o ramificato o un gruppo alchenilico C₂-C₆ lineare o ramificato;

X rappresenta:

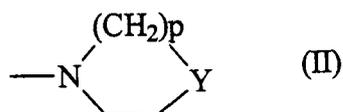
C₁-C₆ alchilene, C₄-C₆ alchenilene o C₄-C₆ alchinilene lineari o ramificati, eventualmente sostituiti da un gruppo CO₂R₃ o da un gruppo CONHR₄ in cui R₄ rappresenta idrogeno, C₂-C₆ alchile lineare o ramificato o un gruppo OR₃, essendo R₃ come sopra definito;

un gruppo (CH₂)_m-B-(CH₂)_n eventualmente sostituito da un gruppo CO₂R₃ o CONHR₄, come sopra definiti, in cui B è un atomo di ossigeno o zolfo, m è zero o un intero da 2 a 3 ed n è un intero da 2 a 3; oppure B è un gruppo CO, SO o CONH, m è un intero da 1 a 3 ed n è un intero da 2 a 3;

oppure X insieme all'atomo di azoto a cui è legato ed al gruppo R₁ forma un anello eterociclico azotato a 3-7 membri monociclico o policiclico in cui l'atomo di azoto reca un sostituyente R_c, dove R_c rappresenta idrogeno, C₁-C₄ alchile, C₁-C₄ idrossialchile, C₁-C₄ acile, fenile sostituito o non sostituito, difenilmetile;

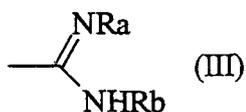
R₁ e R₂ sono indipendentemente idrogeno, C₁-C₆ alchile lineare o ramificato eventualmente sostituito da un atomo di O o S, un gruppo C₃-C₇ cicloalchile, C₃-C₆ alchenile, C₃-C₆- alchinile, aril-C₁-C₃-alchile, idrossi-C₂-C₃-alchile;

oppure R₁ e R₂ insieme all'atomo di N cui sono legati, formano un anello eterociclico azotato a 3-7 termini di formula (II)



in cui Y rappresenta un legame singolo, CH₂, O, S, oppure un gruppo N-R_c come sopra definito e p rappresenta un intero da 0 a 3;

oppure, essendo R₁ come prima definito, R₂ rappresenta un gruppo di formula (III):



in cui Ra è idrogeno ed Rb è idrogeno, idrossi, C₁-C₄-alchile o un gruppo NR_dR_e in cui Rd ed Re sono indipendentemente idrogeno, C₁-C₄-alchile o fenile;

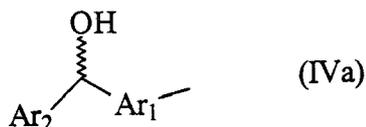
oppure Ra ed Rb, assieme agli atomi di azoto cui sono legati, formano un anello eterociclico a 5-7 termini monociclico o fuso con un anello benzenico,

piridinico o pirimidinico.

Sono inoltre oggetto dell'invenzione i sali farmaceuticamente accettabili dei composti di formula (1).

Esempi di gruppi arilici comprendono preferibilmente:

- a) un gruppo arilico Ar_a mono- o poli-sostituito, proprio dei più comuni acidi (\pm) 2-aril-propionici di corrente uso terapeutico: alminoprofene, benoxaprofene, carprofene, fenbufene, fenoprofene, flurbiprofene, ibuprofene, indoprofene, ketoprofene, loxoprofene, R-naproxene, piroprofene e suoi deidro e diidro derivati, pranoprofene, surprofene, acido tiaprofenico, zaltoprofene;
- b) un gruppo aril-idrossimetil-arilico di formula (IVa), che deriva dalla riduzione del carbonile fenonico degli acidi (\pm) 2-aril-propionici: ketoprofene, surprofene, acido tiaprofenico, sia come miscela diastereoisomerica sia come singoli (S',R) e/o (R',R) diastereoisomeri



in cui, quando Ar_2 è fenile Ar_1 è scelto nel gruppo di fenile e tien-2-ile mentre quando Ar_1 è fenile, Ar_2 è scelto nel gruppo di fenile, 4-tienile, piridile.

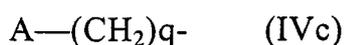
- c) un arile di formula (IVb):



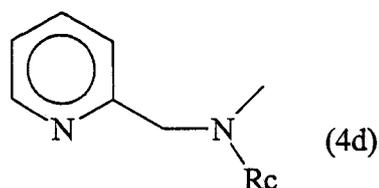
in cui

Ar_b è un fenile mono e polisostituito da idrossi, mercapto, C_1 - C_3 -alcossi, C_1 - C_3 -

alchiltio, cloro, fluoro, trifluorometile, nitro, ammino, C₁-C₇-acilammino opzionalmente sostituito; e Φ è idrogeno; un residuo C₁-C₅ alchilico, C₂-C₅-alchenilico o C₂-C₅-alchinilico lineare o ramificato opzionalmente sostituito da gruppi C₁-C₃-alcossicarbonilico, fenile sostituito o non sostituito, 2-, 3- o 4-piridile, chinolin-2-ile; un C₃-C₆-cicloalchile; 2-furile; 3-tetraidrofurile; 2-tiofenile; 2-tetraidrotiofenile o un residuo di formula (Ivc)

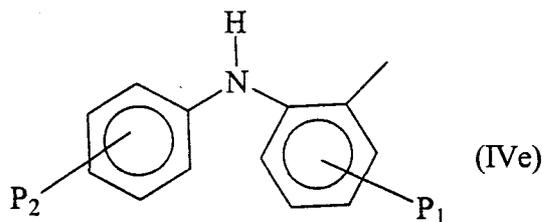


in cui A è un gruppo C₁-C₅-dialchilammino, un gruppo C₁-C₈-(alcanoil, cicloalcanoil, arilalcanoil)-C₁-C₅-alchilammino ad es. dimetilammino, dietilammino, metil-N-etil-ammino, acetil-N-metil-ammino, pivaloil-N-etil-ammino; un anello monociclico azotato a 5-7 membri contenente opzionalmente uno o due doppi legami ed eventualmente un altro eteroatomo separato da almeno 2 atomi di carbonio dall'atomo di N, così da formare ad esempio un gruppo 1-pirrolidino, 2,5-diidro-pirrol-1-il, 1-pirrolo, 1-piperidino, 1-piperazino-4-non sostituito o 4-sostituito (metil, etil, 2-idrossietil, benzil, benzidrilile o fenil), 4-morfolino, 4-3,5-dimetil-morfolino, 4-tiomorfolino; oppure, in alternativa, un residuo di formula (IVd)



ove R_c è idrogeno, C₁-C₃-alchile o il residuo di un acido C₁-C₃-alcanoico;
q è zero o l'intero 1,

d) un 2-(fenilammino)-fenile di formula (IV e):



in cui i sostituenti P_1 e P_2 indicano che i due fenili recano l'uno indipendentemente dall'altro mono- o poli-sostituzioni con gruppi C_1 - C_4 -alchile, C_1 - C_4 -alcossi, cloro, fluoro e/o trifluorometile.

Composti preferiti dell'invenzione sono quelli in cui:

R è idrogeno,

X è:

- un alchilene lineare opzionalmente sostituito al C_1 da un gruppo $-CO_2R_3$ come prima definito;
- un alchilene lineare opzionalmente sostituito al C_1 da un gruppo $-CONHR_4$ in cui R_4 è OH;
- 2-butenilene, cis-2-butenilene, trans-2-butenilene;
- 3-oxa-pentilene, 3-tia-pentilene, 3-oxa-esilene, 3-tia-esilene;
- $(CH_2)_m-CO-NH-(CH_2)_n-$ in cui m ed n sono indipendentemente fra loro un intero da 2 a 3;
- $(CHR')-CONH-(CH_2)_n$ in cui n è un intero da 2 a 3 ed R'' è un metile, in configurazione assoluta R o S;
- oppure X, assieme all'atomo di N, formano un anello azacicloalifatico, preferibilmente 1-metil-piperidin-4-ile o 1,5-tropan-3-ile.

Composti preferiti sono inoltre quelli in cui NR_1R_2 rappresenta un gruppo NH_2 , dimetilammino, dietilammino, diisopropilammino, 1-piperidinile, 4-morfolile, 4-tiamorfolile oppure, R_1 e R_2 assieme formano un residuo di

guanidina, amminoguanidina, idrossiguanidina, 2-ammino-3,4,5,6-tetraidropirimidile, 2-ammino-3,5-diidro-imidazolile.

Esempi di gruppi arilici particolarmente preferiti comprendono:

4-isobutilfenile, 4-cicloesilmetilfenile, 4-(2-metil)allil-fenile, 3-fenossifenile, 3-benzoil-fenile, 3-acetil-fenile, i singoli diastereoisomeri (R), (S) e la miscela diastereoisomerica (R,S) di 3-C₆H₅-CH(OH)-fenile, 3-CH₃-CH(OH)-fenile, 5-C₆H₅-CH(OH)-tienile, 4-tienil-CH(OH)-fenile, 3-(pirid-3-il)-CH(OH)-fenile, 5-benzoil-tien-2-ile, 4-tienoil-fenile, 3-nicotinoil-fenile, 2-fluoro-4-fenile, 6-metossi-2-naftile, 5-benzoil-2-acetossi-fenile e 5-benzoil-2-idrossi-fenile.

Arili particolarmente preferiti di formula (IV b) sono gruppi fenili 3-sostituiti da: isoprop-1-en-1-il, isopropile, pent-2-en-3-il, pent-3-il; 1-feniletilen-1-il; α -metilbenzile.

Arili di formula IVc particolarmente preferiti sono 4-(pirrolidin-1-il)-metil-fenile, 3-cloro-4-(pirrolidin-1-il)-metil-fenile, 3-cloro-4-(2,5-diidro-1-H-pirrol-1-il)-metil-fenile, 3-cloro-4-(tiomorfolin-4-il)fenile; 3-cloro-4-(piperidin-1-il)-fenile, 4-((N-etil-N-chinolin-2-il-metilammino)-metil)fenile, 3-cloro-4-(morfolin-4-il)-fenile.

Arili particolarmente preferiti di formula (IVe) sono 2-(2,6-dicloro-fenile-ammino)-fenile; 2-(2,6-dicloro-fenile-ammino)-5-cloro-fenile; 2-(2,6-dicloro-3-metil-fenile-ammino)-fenile; 2-(3-trifluorometil-fenil-ammino)-fenile.

Esempi di gruppi fenile sostituiti per R_c comprendono fenili sostituiti da uno a tre atomi di alogeno, gruppi C₁-C₄ alchili, metossi, trifluorometile, nitro, ciano, alogenoalcoosi.

Composti dell'invenzione particolarmente preferiti sono:.

(R)-2-[(4-isobutil)fenil] -N-[3-(N, N-dimetilammino)propil]propionammide;

(R)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[3''-(N',N''-dimetilammino)butil]propionammide cloridrato;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil] -N-[2''-N'-morfolinopropil]propionammide;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil] -N-[3-(N, N-dimetilammino)etil]propionammide;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil]-propionil] -(N'-metil)piperazina;

(R)-N-(eso-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]ott-3-il)-2-[(4'isobutilfenil)propionammide];

(R)-2-[(4-isobutil)fenil] -N-[3-N'-tiomorfolinopropil]propionammide;

R(-)-2-(4-isobutilfenil)-N-[4-(N'-metil)piperidinil]propionammide cloridrato;

(R),(S')-2-(4-isobutilfenil)-N-[(1-carbossi-2''-N,N-dimetilammino)etil]propionammide;

(R),(S')-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[(1''-carbossi-4''-piperidin-1''-il)butil]propionammide;

(R),(S')-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[(1''-carbossi-4''-ammino)butil]propionammide;

R(-)-2-(4-isobutilfenil)-N[(N',N'dimetilamminoetil)metilammido]propionammide;

2-[2,6-diclorofenilammino]fenil-N-[3-(N, N-dimetilammino)propil]propionammide;

(R), (R',S')-3-[3-(α -metil)benzil]fenil-N-[3-(N,N-dimetilammino)propil]-propionammide;

(R)-2-[(3'-isopropil)fenil]-N-[3''-(N',N''-dimetilammino)propil]propioammide;

(R)-2-[3'-(-pent-3-il)fenil] -N-[3-(N, N-dimetilammino)propil]propionammide;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[(3-guanidil)propil]propionammide;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[(3-idrossi-guanidil)propil]propionammide;

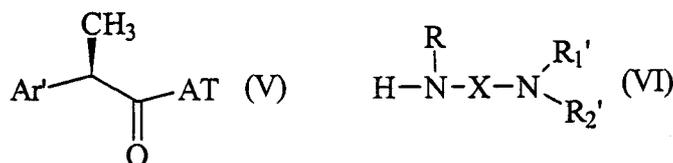
(R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[(3-ammino-guanidil)propil]propionammide;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[[3-(2-ammino-2-imidazolina)]propil]propionammide;

(R)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[N'-metil-N'-(2-idrossietil)]etossilammino]-propionammide;

(R,S)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[(1-carbossi-4-ammino)butil]propionammide.

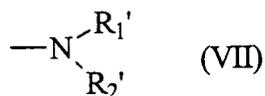
Per la preparazione dei composti di formula (I) sono utilizzati metodi noti, che consistono nella reazione di una forma attivata di un acido R-2-arylpropionico di formula (V) con una ammina di formula (VI) in condizioni non racemizzanti in presenza, se desiderato, di un eccesso molare di una base



in cui:

AT è il residuo attivante il carbossile. Esempi di forme attivate di acidi 2-arylpropionici di formula (V, AT=OH) sono i cloruri (AT=Cl), le imidazolidi (V, AT = 1-imidazolo), esteri fenolici ad es. p-nitrofenolo (V, AT= p-NO₂-C₆H₄O-) o forme attivate ottenute per reazione in presenza di 1-idrossibenzotriazolo (HOBZ) o di una carbodiimide ad es. dicicloesilcarbodiimide.

Le ammine di formula (VI) sono ammine primarie o secondarie in cui R e X sono come prima definiti, uno di R₁' o R₂' del residuo amminico di formula (VII):

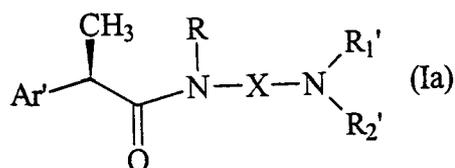


è un gruppo protettivo (quale ad es. il Fmoc e l'N- tert-butossicarbonile) mentre l'altro è H o un gruppo C₁-C₆ alchile lineare o ramificato opzionalmente interrotto da un atomo di O o S; un C₃-C₇ cicloalchile; alchenile; alchinile; arilalchile oppure R₁' e R₂' sono il residuo di un'ammina ciclica di formula (II) come sopra definita, oppure

X e N formano assieme un anello azacicloalifatico monociclico o policiclico come sopra definito.

Nei composti di formula (V) il sostituito Ar' comprende il residuo arilico di acidi R 2-arilpropionici di formula Ar_a., IVa, IVb, IVc, e IVe come prima definiti.

La reazione della forma attivata di un acido 2-arilpropionico di formula (V) e di un'ammina di formula (VI), che dà luogo alla formazione delle ammidi dell'invenzione di formula (Ia),

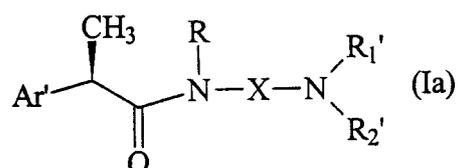


in cui Ar', R, X, R₁' ed R₂' sono come precedentemente definiti, viene eseguita abitualmente a temperatura ambiente, utilizzando solventi protici o aprotici convenzionali e/o loro miscele, preferibilmente anidri.

Detti solventi comprendono esteri come acetato di metile, acetato di etile, formiato di etile, nitrili come acetonitrile, eteri lineari o ciclici come etere etilico, sulfolano, diossano, tetraidrofurano, ammidi come dimetilformammide, formammide, solventi alogenati come diclorometano, idrocarburi aromatici

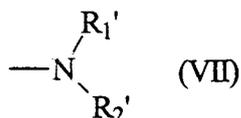
come toluene, clorobenzene o eteroaromatici come piridina e picolina. Le reazioni possono essere eseguite in presenza di una base; basi inorganiche preferite sono carbonati e bicarbonati alcalini o alcalinoterrosi come ad es. potassio carbonato, potassio bicarbonato, carbonato di magnesio e/o di calcio, finemente suddivisi.

Se desiderato un composto di formula (Ia), così ottenuto,:

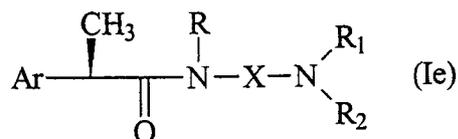


in cui Ar', R, X', R₁' e R₂' sono come sopra definiti, può essere trasformato in un altro prodotto di formula (I) mediante sblocco di gruppi protettivi o per sblocco di gruppi esterei eventualmente presenti. Oltre agli esteri metilico ed etilico, un estere particolarmente preferito è quello allilico, rimovibile in condizioni altamente selettive, ad es. basate sul trasferimento del gruppo allilico ad una molecola di morfolina che, in presenza di Pd(0) come catalizzatore, funge da trasferitore di H e da accettore nucleofilo in accordo al procedimento descritto in J. Org. Chem., 54, 751, 1989.

Lo sblocco dei gruppi protettivi amminici, eventualmente contenuti nel residuo amminico di formula (VII)

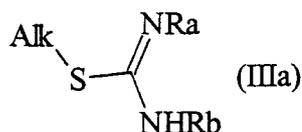


dei composti di formula (Ia) fornisce le corrispondenti ammine primarie o secondarie di formula (Ie)

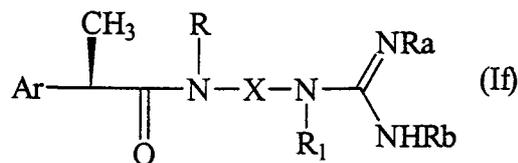


in cui uno od entrambi di R_1 ed R_2 sono idrogeno.

Se desiderato, le ammine primarie e secondarie di formula (Ie) sono fatte reagire con una isotioureide ed i corrispondenti sali di isotiuronio di formula (IIIa)



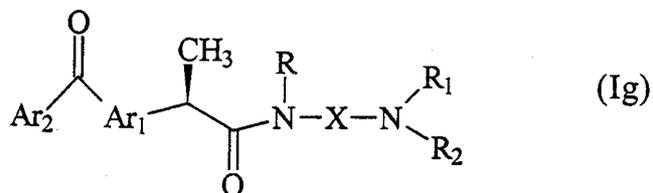
in cui Alk è un C_1 - C_3 -alchile ed Ra ed Rb sono come prima definiti, per dare i composti dell'invenzione di formula (If)



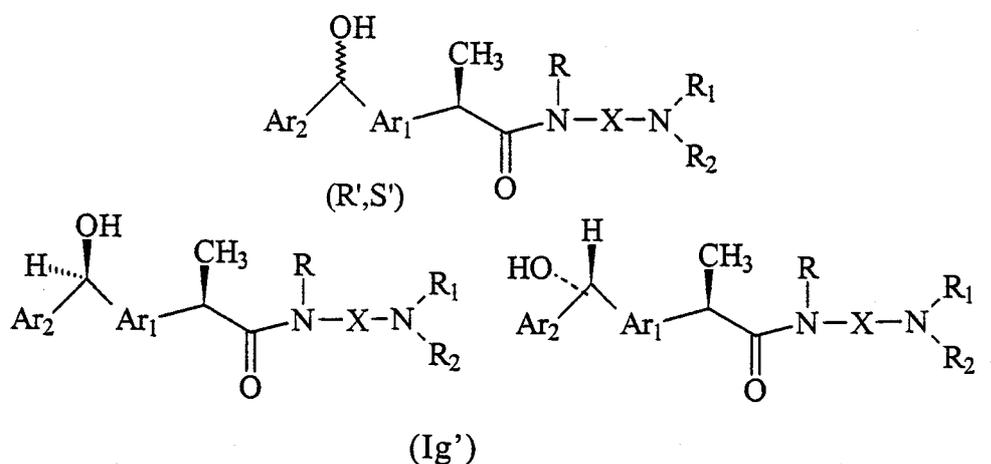
Per la preparazione delle idrossi-isotiouree di formula (IIIa) in cui Ra è OH ed Rb è H, si veda Bernd Clement Arch. Pharm. (Wheineim) 319, 968 (1986); tutti gli altri composti di formula IIIa sono composti noti o preparabili con metodi convenzionali per alchilazione in ambiente basico delle corrispondenti tiouree lineari e/o cicliche e di tiosemicarbazidi. I composti di formula IIIa sono isolati come sali di isotiuronio, se desiderato, sono fatti reagire con le ammine di formula Ie in accordo al metodo descritto da Bodansky M el al., J.Am.Chem. Soc., 86, 4452, 1964. In alternativa, una soluzione o sospensione acquosa del sale di isotiuronio di formula IIIa viene addizionata di un eccesso di un solvente ad es. acetato di etile (AcOEt) e sotto vigorosa agitazione si procede alla neutralizzazione del sale per aggiunta di un

equivalente soluzione di una base (NaOH N, carbonato di K N), si separa la fase organica che, anidrificata su solfato di sodio, fornisce una soluzione in AcOEt della corrispondente isotioureide.

Se desiderato, un composto dell'invenzione di formula (Ig)



in cui Ar₁, Ar₂, X, R, R₁ ed R₂ hanno i significati sopra descritti, sono sottoposti a riduzione del carbonile fenonico per dare una coppia diastereoisomerica di R', S' alcoli che può essere separata per cristallizzazione frazionata e/o per cromatografia preparativa per fornire i singoli diastereoisomeri di formula (Ig'):



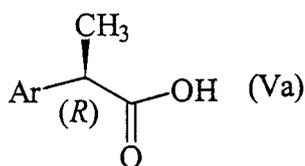
Per convenzione si è assegnata la configurazione assoluta S' al diastereoisomero più polare.

Se desiderato, un composto di formula (I, Ie, If) può essere trasformato in un altro prodotto di formula (1) attraverso processi di salificazione dei gruppi basici o acidi presenti utilizzando rispettivamente acidi o basi farmaceuticamente accettabili. Esempi di sali con basi farmaceuticamente

accettabili sono quelli di metalli alcalini o alcalino-terrosi preferibilmente litio, sodio e magnesio, o di basi organiche come trometamina, D-glucosamina, lisina, arginina, tetraetilammonio.

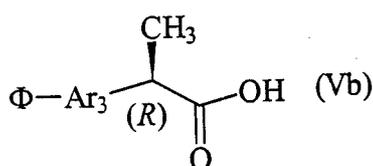
I composti di formula (I) sono generalmente isolati nella forma dei loro sali di addizione con acidi farmaceuticamente accettabili sia organici sia inorganici. Esempi di tali acidi sono: cloridrico, nitrico, solforico, fosforico, formico, acetico, trifluoroacetico, propionico, maleico e succinico, malonico e metansolfonico, D ed L-tartarico.

Gli enantiomeri R degli acidi 2-arylpropionici di formula (Va):



in cui Ar è come prima definito, sono deboli inibitori delle cicloossigenasi e sono composti noti.

Gli acidi di formula (Vb):



in cui Φ ed Ar_3 sono come prima definiti, sono ottenuti per alchilazione con stannani di un acido 2-fenil-propionico polisostituito recante in orto o meta o para un gruppo perfluorbutansolfonato, come descritto qui di seguito.

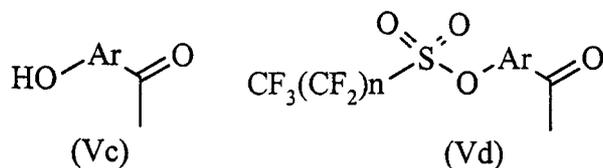
I composti di formula (Vb) sono descritti nella domanda di brevetto PCT/EP01/01285 : in particolare gli acidi 2-[(3'-isopropil)fenil]-propionico, 2-[3'-(α -metil)benzil]fenil]-propionico e 2-[3'-(3-isopentil)fenil]-propionico, sono fra i preferiti precursori delle ammidi di formula (I).

I singoli acidi 2-arilpropionici possono essere preparati attraverso sintesi totale e stereospecifica : è altresì nota la trasformazione di racemati in uno dei singoli enantiomeri dopo trasformazione in 2-aril-2-propil-chetoni come descritto da Larse RD et al., J. Am. Chem. Soc, 111, 7650, 1989 e Myers AG, ibidem, 119, 6496, 1997. Le sintesi stereoselettive di acidi 2-arilpropionici riguardano principalmente gli enantiomeri S, ma possono essere modificate per ottenere gli enantiomeri R attraverso una scelta conveniente dell'ausiliario chirale. Per l'uso di arilalchilchetoni come substrati per la sintesi di acidi α -arilalcanoici si veda ad es. BM Trost e JH Rigby, J. Org. Chem., 14, 2926, 1978; per l'arilazione di acidi di Meldrum si veda JT Piney e RA Rowe, Tetrah. Lett., 21, 965, 1980; per l'uso di ac. tartarico, come ausiliario chirale, si rimanda a Castaldi et al., J. Org. Chem., 52, 3019, 1987; per l'uso di α -idrossiesteri come reagenti chirali si consulti RD Larsen et al., J. Am. Chem. Soc., 111, 7650, 1989 e US 4,940,813 e rif. qui citati,

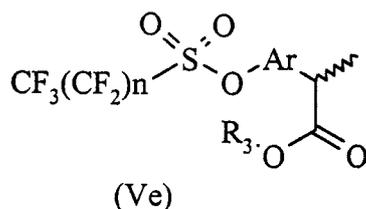
Un processo per la preparazione di acidi 2-(2-OH-fenil)-propionici e loro esteri è descritto nel brevetto Italiano 1,283,649 (23.04. 1998). Un metodo sperimentato ed efficiente per la preparazione dell'enantiomero R dell'acido (R,S)-2-(5-benzoil-2-acetossi)-propionico e degli acidi di formula (Vb) prima descritti è la conversione dei cloruri di detti acidi prop-1-cheteni per reazione con un'ammina terziaria ad es. dimeti-etil-ammina seguita dalla reazione del chetene con R(-)pantolattone a dare gli esteri degli R-enantiomeri di detti acidi con R-diidro-3-idrossi-4,4-dimetil-2(3H)furan-2-one. La successiva saponificazione dell'estere con LiOH consente di ottenere gli acidi liberi.

Una procedura generale per la preparazione di acidi R(-)-2-arilpropionici di formula (Vb) prevede la reazione di idrossiarilchetoni di

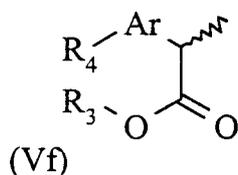
formula (Vc) mono o polisostituiti con un perfluorobutansolfonilfluoruro per dare esteri perfluorobutansolfonici di formula (Vd) dove n è un numero intero da 1 a 9.



I composti di formula (Vd) vengono sottoposti a riarrangiamento di Willgerodt per ottenere, dopo esterificazione e metilazione sul carbonio alfa, derivati arilpropionici di formula (Ve) dove n è un intero da 1 a 9 e R3 rappresenta un alchile C₁-C₄ o un alchenile C₂-C₄.



I composti di formula (Ve) vengono fatti reagire con l'appropriato tributilstannano di formula Bu₃SnR₅ dove R₅ è un alchile C₁-C₆ lineare o ramificato o alchenile C₂-C₆ lineare o ramificato o alchinile C₂-C₆ lineare o ramificato, non sostituiti o sostituiti con un gruppo arilico, per ottenere i corrispondenti (R,S)-2-arilpropionati di formula (Vf).



I gruppi alchenilici o alchinilici possono essere idrogenati in condizioni di idrogenazione catalitica per ottenere i corrispondenti gruppi alchilici saturi. I composti di formula (Vf) vengono sottoposti al processo di deracemizzazione

come descritto sopra per conversione dei corrispondenti cloruri acidi in cheteni che, per reazione con R(-)-pantonolattone e successiva idrolisi, sono convertiti negli enantiomeri R puri.

Le ammine di formula (VI) sono prodotti noti, per lo più commercialmente disponibili o sono preparabili con metodi noti.

Per la sintesi di 4-dialchilammino-2-butenil-ammine e da esse delle cis- e trans- 4-dialchilammino-2-butenilammine si rimanda rispettivamente a R. Dalhome et al., J. Med. Chem., 9, 843, 1966 e a T. Singh et al. ibidem, 12, 368, 1969.

α -Amminoacidi aventi un gruppo amminico di formula $-NR_1'R_2'$ legato all'atomo di carbonio terminale sono preparati con metodi noti a partire da ω -idrossi- α -amminoacidi i cui gruppi carbossilici ed amminici siano stati convenientemente protetti. Il processo consiste nella trasformazione del gruppo alcolico in bromuro per reazione con trifenilfosfina e CBr_4 (R.G. Weiss et al., J. Org. Chem. 36, 403, 1971 e M Kang., ibidem, 64, 5528, 1966) seguita dalla reazione dell'alogenuro così ottenuto con eccesso almeno 2M dell'ammina desiderata (ad es. dimetilammina, piperidina). Substrati commercialmente disponibili allo scopo sono serina ed omoserina: gli omologhi superiori sono ottenuti a partire da α -amminoacidi-dicarbossilici protetti al C_1 ed al gruppo amminico, commercialmente disponibili, il cui carbossile libero viene ridotto selettivamente ad alcool per riduzione in THF, a temperatura ambiente, con eccesso di diborano.

I composti dell'invenzione di formula (I) sono stati valutati *in vitro* per la loro capacità di inibire la chemiotassi di leucociti polimorfonucleati (in seguito indicati come PMN) e di monociti indotta dalle frazioni del

complemento C5a e C5a-desarg. Allo scopo, per isolare i PMNi dal sangue umano eparinizzato, prelevato da soggetti adulti volontari sani, sono stati allontanati i mononucleati mediante sedimentazione su destrano (operando in accordo al procedimento descritto da W. J. Ming et al., J. Immunol., 138, 1469, 1987) ed i globuli rossi con una soluzione ipotonica. La vitalità cellulare viene calcolata mediante esclusione con Trypan Blue mentre la percentuale di PMNs viene stimata su citocentrifugato dopo colorazione con Diff Quick.

Negli esperimenti di chemiotassi sono stati utilizzati come agenti stimolanti le frazioni di hr-C5a e di hr-C5a-desArg (Sigma), ottenendo risultati praticamente sovrapponibili.

Il C5a liofilizzato è stato disciolto in un volume di HBSS contenente lo 0.2%BSA così da ottenere una soluzione madre di concentrazione 10^{-5} M da diluirsi in HBSS fino ad una concentrazione 10^{-9} M, per gli studi di chemiotassi.

Negli esperimenti di chemiotassi, i PMN sono stati incubati con i composti dell'invenzione di formula (I) per 15' a 37° C in atmosfera contenente il 5% CO₂.

L'attività chemiotattica del C5a è stata valutata su polimorfonucleati circolanti umani (PMNs) risospesi in HBSS ad una concentrazione di $1,5 \times 10^6$ PMNs per ml.

Durante il saggio di chemiotassi (secondo W Falket et., J. Immunol. Methods, 33, 239, 1980) sono stati utilizzati filtri PVP-free della porosità di 5 mcm e microcamere idonee all'esecuzione di replicazioni.

I composti dell'invenzione di formula (I) sono stati valutati nell'intervallo di concentrazioni fra 10^{-6} e 10^{-10} M; allo scopo sono stati

aggiunti, alla stessa concentrazione, sia nei pori inferiori sia in quelli superiori della microcamera. I pozzetti della parte inferiore contengono la soluzione del C5a o il semplice veicolo, quelli della parte superiore la sospensione di PMNs.

L'inibizione dell'attività chemiotattica indotta dal C5a da parte dei singoli composti dell'invenzione di formula (I) è stata valutata incubando la microcamera per chemiotassi per 60 min a 37°C in atmosfera contenente il 5% CO₂.

La valutazione della capacità dei composti dell'invenzione di formula (I) di inibire la chemiotassi di monociti umani indotta dal C5a è stata eseguita operando in accordo con quanto precedentemente descritto (Van Damme J et al. Eur. J. Immunol., 19, 2367, 1989). L'inibizione dell'attività chemiotattica indotta dal C5a da parte dei singoli composti dell'invenzione di formula (I) nei confronti dei monociti umani è stata valutata nell'intervallo di concentrazioni fra 10⁻⁶ e 10⁻¹⁰ M incubando la microcamera per chemiotassi per 120 min. a 37°C in atmosfera contenente il 5% CO₂.

I composti dell'invenzione sono stati inoltre studiati per valutare la loro capacità di inibire la chemiotassi di PMN umani indotta da IL-8. Allo scopo, è stata utilizzata interleuchina-8 ricombinante umana (rhIL-8, Pepro Tech): la proteina liofilizzata è stata disciolta in HBSS (Hanck's balanced salts solution) alla concentrazione di 100 mcg/mL per essere poi diluita sino a concentrazioni di 10 ng/mL negli esperimenti di chemiotassi. Come standard di riferimento si impiegava R(-)-2-(4-isobutilfenil)-propionil metansolfonammide la cui ED₅₀ è pari a 10⁻⁹ M.

Le N-(1-metil-pirid-4-il) ammidi, le β-tropilammidi, le N-(H₂N-alchil)-ammidi (ad es. etil, propil, butil analoghi) dei composti di formula (I) sono tutti

esempi di inibitori selettivi della chemiotassi di PMN e di monociti indotta dal C5a nell'intervallo di concentrazione da 10^{-6} a 10^{-8} M. Tutti questi composti hanno dimostrato una scarsa attività come inibitori della chemiotassi indotta dall'interleuchina 8.

Le α -tropilammidi sono risultate i composti meno attivi come agenti antichemiotattici, suggerendo la rilevanza dell'effetto sterico indotto dai sostituenti sul N-ammidico.

Un ruolo importante è svolto dal grado di sostituzione del gruppo amminico terminale e dalla sua distanza dall'azoto ammidico.

L'alchilazione dell'azoto amminico terminale per dare ammine terziarie conferisce ai composti dell'invenzione la capacità di inibire, oltre alla chemiotassi dei neutrofili e dei monociti indotta dalla frazione C5a, anche quella dei neutrofili indotta dall'interleuchina 8. In particolare i composti di formula (I) in cui R1 ed R2 sono diversi da idrogeno hanno dimostrato le due attività di inibizione della chemiotassi indotta da C5a e di quella indotta da IL-8. Attività queste che sembrano coesistere nei composti in cui la distanza fra l'N basico terminale e l'N-ammidico è compresa fra i 2 ed i 4 atomi di C, con un optimum per $n=3$. In questo ambito strutturale, si può ritenere che i composti dell'invenzione esercitano il duplice ruolo di inibitori della chemiotassi indotta da C5a e della chemiotassi indotta da IL-8.

I composti di formula (I), valutati ex vivo nel sangue in toto secondo il procedimento descritto da Patrignani et al. in *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 271, 1705, 1994, sono risultati del tutto inefficaci come inibitori degli enzimi delle COX.

Nella quasi generalità dei casi, i composti di formula (I) non

interferiscono con la produzione di PGE₂ indotta nei macrofagi murini dalla stimolazione con lipopolisaccaridi (LPS, 1 µg/mL) nell'intervallo di concentrazione compreso fra 10⁻⁵ e 10⁻⁷ M. L'inibizione della produzione di PGE₂ che si può eventualmente registrare, è per lo più al limite della significatività statistica e il più delle volte è inferiore al 15-20% del valore basale.

In considerazione delle evidenze sperimentali discusse precedentemente e del ruolo che l'attivazione del complemento e per essa il C5a svolge, come tutti i più importanti mediatori e promotori della infiltrazione dei neutrofilo in patologie quali la psoriasi (R.J. Nicholoff et al., *Am. J. Pathol.*, 138, 129, 1991), l'artrite reumatoide (M. Selz et al., *J. Clin. Invest.*, 87, 463, 1981), le patologie infiammatorie croniche dell'intestino quali la colite ulcerosa (Y. R. Mahida et al., *Clin. Sci.*, 82, 273, 1992), l'insufficienza respiratoria acuta e la fibrosi idiopatica (E. J. Miller prima citato e P.C. Carré et al., *J. Clin. Invest.*, 88, 1882, 1991), la glomerulonefrite (T. Wada et al., *J. Exp. Med.*, 180, 1135, 1994) e nella prevenzione dei danni da ischemia e riperfusione, i composti dell'invenzione sono particolarmente utili per perseguire questi fini terapeutici.

Allo scopo, i composti dell'invenzione di formula (I) sono convenientemente formulati in composizioni farmaceutiche usando tecniche ed eccipienti convenzionali quali ad es. quelle descritte in "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook" MACK Publishing, New York, 18° Ed., 1990.

Le composizioni dell'invenzione possono essere somministrate per via

endovenosa, come bolo, in preparazioni ad uso dermatologico (creme, lozioni, spray ed unguenti) oltre che per via orale nella forma di capsule, tavolette, sciroppo, formulazioni a rilascio controllato e simili.

Il dosaggio medio giornaliero dipenderà da vari fattori come la gravità della malattia e le condizioni del paziente (età, sesso e peso). La dose varierà generalmente da 1 fino a 1500 mg dei composti di formula (1) per giorno, opzionalmente divisi in somministrazioni multiple. Dosaggi più elevati possono essere somministrati per lunghi periodi di tempo, anche in virtù della bassa tossicità dei composti dell'invenzione.

I successivi esempi e preparazioni servono ad illustrare l'invenzione.

Nella descrizione della configurazioni assolute dei sostituenti chirali eventualmente presenti nei composti dell'invenzione di formula 1, si userà come convenzione di indicare con apici (ad es. R', S', S'' etc.) le configurazioni assolute presenti nel sostituente R₁ di detti composti.

Esempi di abbreviazioni sono: THF per tetraidrofurano, DMF per dimetilformammide, AcOEt per etile acetato, HOBZ per 1-idrossibenzotiazolo, DCC per dicloesilcarbodiimmide.

Preparazioni:

4-(dimetilammino)butilammina:

N,N-dimetilammina cloridrato (1.2 g; 12.5 mmol) viene sciolta in acetone (5 mL) in presenza di K₂CO₃ (4.3 g; 31 mmol): dopo aver lasciato la miscela 1 h sotto agitazione a t.a. si aggiunge la 4-bromobutilftalimmide (3.5 g; 12.4 mmol). Si lascia la miscela a riflusso per una notte. Dopo raffreddamento a t.a. si filtra il precipitato formatosi. Il filtrato viene evaporato a P ridotta e purificato mediante flash cromatografia su gel di silice (eluente CHCl₃/CH₃OH

8:2) a dare la 4-(N,N-dimetilammino)butilftalimmide come solido bianco (2.2 g; 8.94 mmol).

La 4-(N,N-dimetilammino)butilftalimmide (2.2 g; 8.9 mmol) viene sciolta in alcool etilico assoluto (20 mL). La soluzione, dopo aggiunta di idrazina (0.45 mL), viene portata a riflusso fino a scomparsa del reagente (2 h). Dopo raffreddamento a t.a., si filtra via il solido bianco formatosi; il filtrato viene evaporato a P ridotta e cristallizzato da una miscela $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98:2 a dare il prodotto come solido bianco (0.85 g; 7.32 mmol) (resa 82%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.75 (m, 2H); 7.65 (m, 2H); 2.72 (m, 2H); 2.35 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$); 2.23 (s, 6H); 1.75 (m, 2H); 1.56 (bs, 2H, NH_2); 1.48 (m, 2H).

In maniera analoga si prepara la 4-(N-metilammino)butilammina

3-(N-tiomorfolino)propilammina:

A una soluzione di 3-bromopropilammina-N-tert-butossicarbonile (3.07g; 12.9 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) viene aggiunta tiomorfolina (2.6 mL; 25.8 mmol). Si scalda la soluzione a riflusso per 24 h. Dopo raffreddamento a t.a. si forma un precipitato che viene filtrato via. Il filtrato viene dibattuto con H_2O (2 x 50 mL), anidrificato su Na_2SO_4 ed evaporato a dare 3-tiomorfolinopropilammina-N-tert-butossicarbonile grezzo che viene purificato mediante flash cromatografia (eluente $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1) a dare il prodotto puro sotto forma di olio trasparente (3.1g; 11.96 mmol).

3-tiomorfolinopropilammina-N-tert-butossicarbonile (1.4g; 5.4 mmol) viene sciolto in una soluzione di HCl 3N (6 mL). Si lascia sotto agitazione a t.a. per 18 h. Si porta quindi la soluzione a $\text{pH}=8$ con NaOH 2N e si estrae la fase acquosa con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). Gli estratti organici riuniti vengono anidrificati su Na_2SO_4 ed evaporati a P ridotta a dare 3-

tiomorfolinopropilammina come olio trasparente (0.63g; 3.96 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.75 (m, 2H); 7.65 (m, 2H); 2.72 (m, 2H); 2.35 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$); 2.23 (s, 6H); 1.75 (m, 2H); 1.56 (bs, 2H, NH_2); 1.48 (m, 2H).

3-N-(N-metilpiperazinil)propilammina cloridrato

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 3.75 (m, 7H); 3.45 (m, 3H); 3.15 (m, 2H); 3.05 (m, 4H); 2.20 (m, 2H).

3-(N-piperidino)propilammina

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.85 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$); 2.45 (m, 6H); 1.90 (bs, 2H, NH_2); 1.8-1.62 (m, 6H); 1.55 (m, 2H).

3-amminopropilammina-N-tert-butossicarbonile:

Ad una soluzione di sodio azide (1.4 g; 21.5 mmol) in H_2O (5 mL) vengono aggiunti 3-bromopropilammina-N-tert-butossicarbonile (5 g; 21.5 mmol) sciolti in toluene (10 mL) e 2-3 gocce di Aliquat 336. Si scalda la soluzione a riflusso. Dopo 4 h si raffredda a t.a. e si separano le due fasi; quella organica viene anidrificata su Na_2SO_4 ed evaporata a P ridotta a dare 3-azidopropilammina-N-tert-butossicarbonile (3.75 g; 18.3 mmol) sotto forma di olio trasparente (resa 85%). A una soluzione di 3-azidopropilammina-N-tert-butossicarbonile (3.75 g; 18.3 mmol) in THF (30 mL) vengono aggiunti H_2O (0.3 mL; 18.3 mmol) e, mediante gocciolamento, una soluzione di trifetilfosfina (4.8 g; 18.3 mmol) in THF (15 mL). Si lascia la soluzione sotto agitazione a t.a. Dopo 24 h si evaporano i solventi a P ridotta a dare un residuo che viene ripreso con etere etilico e lasciato sotto agitazione a t.a. per 6h. Si filtra il solido bianco formatosi (trifenilfosfinossido). Il filtrato viene evaporato a P ridotta a dare 3-amminopropilammina-N-tert-butossicarbonile (3.22 g; 18 mmol) sotto forma di olio giallo pallido.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.90 (bs, 1H, CONH); 3.25 (m, 2H); 2.85 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$); 1.75 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$); 1.60 (bs, 2H, NH_2); 1.55 (s, 9H).

In maniera analoga a partire dalla 3-bromopropilammina-N-metil,N-tert-butossicarbonile si prepara la 3-N-metil,N-tert-butossicarbonil-ammino-propil-ammina.

(2S)-2-ammino-3-(N,N-dimetilammino)propionico metilestere

Ad una soluzione di 0.45 g (1.42 mmol) di estere metilico dell'acido (2S)-2-[N-(benzilossicarbonil)ammino]-3-bromopropionico (Weiss R.G. et al., J.Org. Chem, 36, 403, 1971 e Kang M. et al., J.Org. Chem., 61, 5528, 1996) in THF anidro (10 mL) viene aggiunta, mediante gocciolamento, una soluzione 2M di N,N-dimetilammina in THF (2.5 mL). Si lascia sotto agitazione per una notte a t.a.; si evapora il solvente a P ridotta e si riprende il residuo con etere etilico. La fase organica viene lavata con NaOH 0,5N (15 mL), con una soluzione satura di NaCl (20 mL), anidrificata su Na_2SO_4 ed evaporata a P ridotta a dare l'estere metilico dell'acido (2S)-2-[N-(benzilossicarbonil)ammino]-3-(N,N-dimetilammino)propionico come olio giallo pallido (0.34 g; 1.22 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.45 (m, 5H); 5.73 (bs, 1H, CONH); 5.15 (s, 2H); 4.32 (m, 1H); 3.82 (s, 3H); 2.75 (m, 2H); 2.22 (s, 6H).

L'estere metilico (0.34 g; 1.22 mmol) viene sciolto in acetonitrile (12 mL). Si aggiunge trimetilsilil ioduro (0.21 mL; 1.46 mmol). Si lascia sotto agitazione a t.a. per 3 h; si aggiunge alcool metilico (0.24 mL; 5.9 mmol) per bloccare la reazione. Si evaporano i solventi a P ridotta a dare un residuo che viene ripreso con etere etilico (10 mL); si estrae il prodotto dalla fase organica mediante una soluzione acquosa contenente 30% di acido acetico (2 x 5 mL); la

fase acquosa acida viene basificata a pH=8 ed estratta con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL).

Gli estratti organici, riuniti ed anidrificati su Na₂SO₄ vengono evaporati a P ridotta a dare l'estere metilico dell'acido (2S)-2-ammino-3-(N,N-dimetilammino)propionico (0.16 g; 1.1 mmol).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 4.32 (m, 1H); 3.82 (s, 3H); 3.24 (bs, 2H, NH₂); 2.75 (m, 2H); 2.22 (s, 6H).

(2S)-2-ammino-5-(piperidin-1-il)-valerato di metile

Una soluzione di (2S)-2-[terz-butossicarbonilammino]-4-carbossibutirrato di metile (0,01 M) in THF (15 mL) viene addizionata sotto agitazione a 20-25°C di 0,03 equiv. molarli di una soluzione N di diborano in THF. Si continua l'agitazione per 2 ore, si decompone l'eccesso di diborano per cauta aggiunta di acqua, si concentra a piccolo volume sotto vuoto.

Il residuo viene ripreso con AcOEt (25 mL) e si ripartisce la fase organica con pochi mL di una soluzione al 5% di NaHCO₃. La fase organica dopo i consueti lavaggi sino neutralità con una soluzione satura di NaCl ed acqua, viene anidrificata su sodio solfato. Dopo filtrazione ed evaporazione del solvente, il residuo di (2S)-2-[terz-butossicarbonil-ammino]-5-idrossipentanoato di metile viene fatto reagire con trifenilfosina e CBr₄ per dare il (2S)-2-[terz-butossicarbonilammino]-5-bromo-pentanoato di metile. La successiva reazione in THF con piperidina fornisce (2S)-2-[terz-butossicarbonilammino]5-(piperidin-1-il)-pentanoato di metile che con acido trifluoroacetico in diclorometano viene convertito nel trifluoroacetato del (2S)-2-ammino-5-(piperidin-1-il)-valerato di metile.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 4.32 (m, 1H); 3.82 (s, 3H); 3.54 (m, 1H); 2.85 (t, 2H, J= 7Hz); 2.45 (m, 6H), δ 1.85 (bs, 2H, NH₂); δ 1.75-1.6 (m, 6H); δ 1.5 (m,

2H).

5-N-terbutossicarbonil-ornitina- estere metilico- cloridrato

Ad una sospensione di K_2CO_3 (0.38 g; 2.7 mmol) in DMF (20 mL) mantenuta a $T=0-5^\circ C$, viene aggiunta 2-N-benzilossicarbonilammino,5-N-terbutossicarbonil-ornitina (reagente commerciale) (1 g, 2.7 mmol); dopo 15' sotto agitazione si aggiunge metil ioduro (0.34 mL; 5.4 mmol) e si lascia reagire 1 h a $T=0-5^\circ C$ e 1 h a t.a. La sospensione viene filtrata sotto vuoto; il filtrato viene diluito con EtOAc (40 ml) e lavato con H_2O (40 ml) e con una soluzione satura di NaCl (3x30 ml); dopo anidificazione su Na_2SO_4 ed evaporazione del solvente si purifica il residuo mediante flash cromatografia (eluente $CHCl_3/CH_3OH$ 8:2) a dare 1-N-benzilossicarbonil, 4-N-terbutossicarbonil ornitina estere metilico (0.8 g; 2.1 mmol). L'idrolisi del gruppo benzilossicarbonile è stata condotta secondo quanto riportato in Meienhofer J. et al. Tetr. Lett., 3259, 1974. Si è ottenuto il cloridrato dell'estere metilico della 5-N-terbutossicarbonil-ornitina (0.73 g; 2.0 mmol) come solido bianco.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 9.25 (bs, 3H, NH_3^+); 5.40 (bs, 1H CONH); 4.40 (m, 1H); 3.8 (s, 3H); 3.0 (m, 2H); 1.8 (m, 4H); 1.4 (s, 9H).

Eso-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]ottano (β -1H,5H-tropanammina)

Preparata a partire dal tropinone secondo: Burks J.E. et al., Org. Proc. Res. Dev., 1, 198, 1997.

2-[N'-metil-N'-(2-idrossietil)] etossilammina

N-benzilossicarbonil carbossimetossilammina

A una soluzione di carbossimetossilammina emicloridrato (reagente commerciale) (2.18 g; 10 mmol) in NaOH 2N (5 mL) raffreddata a $T=0-5^\circ C$

vengono aggiunti, mediante gocciolamento e alternativamente, benzilcloroformiato (1.41 mL, 10 mmol) e NaOH 4N (2.23 mL). terminate le aggiunte si lascia la miscela sotto agitazione per 15' a T=0-5°C. La soluzione acquosa viene quindi travasata in imbuto separatore e lavata con Et₂O (2x15 mL); quindi si raffredda la fase acquosa e si acidifica attentamente fino a pH=2 con HCl37%. Si forma un precipitato che viene filtrato, lavato con acqua raffreddata ed essiccato sotto vuoto a T=40°C a dare N-benzilossicarbonil carbossimetossilammina (2.62 g, 8.2 mmol).

N-benzilossicarbonil-2-N'-metil-N'-(2-idrossietil)carbossimetossilammide

A una soluzione di N-benzilossicarbonil carbossimetossilammina (2.62 g, 8.2 mmol) in CH₃OH (10 mL) viene aggiunto cloruro di tionile (0.78 mL, 9 mmol). Si lascia sotto agitazione a t.a. per una notte; dopo evaporazione all'alto vuoto dei solventi si riprende il cloruro acilico grezzo con CH₂Cl₂ (10 mL) e lo si gocciola in una soluzione di N-(metilammino) etanolo (1.44 mL, 18 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL). Si lascia reagire a t.a. per 18h sotto agitazione. Si aggiunge HCl 1N (15 mL), si dibattono e si separano le fasi; la fase organica viene lavata con H₂O (2x15 mL), anidrificata su Na₂SO₄ ed evaporata a dare N-benzilossicarbonil-2-N'-metil-N'-(2-idrossietil) carbossimetossilammide (2.64 g, 7 mmol) come olio trasparente.

N-benzilossicarbonil-2-N'-metil-N'-(2-idrossietil) etossilammina

La riduzione dell'ammide ad ammina è stata effettuata con borano secondo i metodi riportati in Brown H.C. et al., J. Am. Chem. Soc. 86, 3566, 1964 e J. Org. Chem., 38, 912, 1973. Si ottiene il prodotto come olio (2.1 g, 5.8 mmol).

La reazione di deprotezione del benzil carbammato è stata condotta

mediante idrogenazione catalitica in presenza di formiato di ammonio secondo quanto riportato in Makowski M. et al., Liebigs Ann. Chem., 1457, 1985. Si ottiene 2-[N'-metil-N'-(2-idrossietil)] etossilammina come olio trasparente (1.06 g, 4.64 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.28 (bs, 2H, ONH_2); 4.67 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$); 3.40 (m, 2H); 2.75 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$); 2.42 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$); 2.21 (s, 3H); 1.8 (bs, 1H, OH).

La sintesi degli acidi 2-aril-propionici di formula $\phi\text{-Ar}_3\text{-C}(\text{CH}_3)\text{H-CO}_2\text{H}$ e dei loro R-enantiomeri è riportata nella domanda di brevetto PCT/EP01/01285.

La risoluzione ottica è stata condotta mediante salificazione con R(+)-N-metilbenzilammina secondo il metodo descritto da Akguen et al., *Arzneim. Forsch.*, 46:9 891-894, 1996.

Il metodo generale di preparazione dei cloruri degli acidi 2-aril-propionici di formula V è descritto qui di seguito.

Una soluzione di 72,8 mmole di un acido 2-arilpropionico di formula V [ad es. (R)-2-[(4'-isobutil)fenil]propionico (R-Ibuprofen), 72.8 mmol] in cloruro di tionile (37.5 mL) viene riscaldata per 3h alla temperatura di riflusso; dopo raffreddamento a t.a. si evapora il solvente a pressione ridotta, riprendendo in successione per due volte il residuo con diossano ed evaporando i solventi all'alto vuoto per eliminare le tracce residue di cloruro di tionile. Il residuo oleoso ottenuto viene utilizzato tal quale per le reazioni successive.

IR (film) cm^{-1} : 1800 (C=O)

Esempio 1

(R)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[3''-(N',N''-dimetilammino)propil]propionammide cloridrato.

Una soluzione di (R)-2-[(4'-isobutil)fenil]propionil cloruro (16.35 g; 72.8 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) viene aggiunta a t.a. tramite lento gocciolamento, ad una soluzione di 3-(dimetilammino)propilammina (19 mL; 152 mmol) controllando che la temperatura non superi 40°C. Si lascia sotto agitazione a t.a. per una notte, quindi si diluisce con H₂O (100 mL), si dibattono le due fasi e si lava ancora la fase organica con acqua (50 mL). Dopo anidificazione su Na₂SO₄, per evaporazione dei solventi si ottiene il prodotto sotto forma di olio giallo pallido (20 g; 68.8 mmol) (R)-2-[(4'-isobutil)fenil] - N-[3''-(N', N''-dimetilammino)propil]propionammide.

Ad un'aliquota dell'ammide in alcool isopropilico (200 mL) viene aggiunto HCl 37% (6 mL); si mantiene sotto agitazione a t.a. per 2 h, si evapora il solvente a P ridotta; si elimina l'acqua residua riprendendo il residuo per 2 volte con alcool isopropilico ed evaporando i solventi a P ridotta per ottenere un residuo solido che viene cristallizzato da acetato di etile (300 mL). Il precipitato viene filtrato, lavato con acetato di etile ed essiccato 24 h s.v. a T=40°C. per ottenere (R)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[3''-(N',N''-dimetilammino)propil]propionammide cloridrato sotto forma di polvere bianca (18 g; 55 mmol), p.f. 95-98°C, $[\alpha]_D = -26$ (c=1.6; CH₃OH).

¹H-NMR (D₂O): δ 7.5-7.2 (m, 4H); 3.75 (q, 1H, J₁=7Hz, J₂=7Hz); 3.45-3.15 (m, 2H); 3.05 (t, 2H, J=8Hz); 2.80 (d, 6H, J=4.5Hz); 2.55 (d, 2H, J=7Hz); 1.95 (m, 1H); 1.45 (d, 3H, J=7Hz); 0.93 (d, 6H, J=7Hz).

Operando in accordo al procedimento dell'esempio 1 sono preparate le seguenti ammidi:

(S)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[3''-(N',N''-dimetilammino)propil]propionammide cloridrato, p.f. 97-98°C, $[\alpha]_D = +27$ (c=1; CH₃OH).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 7.45-7.21 (m, 4H); 3.75 (q, 1H, $J_1=7\text{Hz}$, $J_2=7\text{Hz}$); 3.45-3.15 (m, 2H); 2.95 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$); 2.85 (s, 6H); 2.52 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 1.98 (m, 1H); 1.47 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$); 0.90 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$).

S(+)-Ibuprofen usato è reagente commerciale (Fluka)

(R)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[3''-(N',N''-dimetilammino)etil]propionamide cloridrato, p.f. 90-93°C; $[\alpha]_{\text{D}} = -16$ (c=1; CH_3OH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 12.25 (bs, 1H, NH^+); 7.82 (bs, 1H, CONH); 7.45 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 7.05 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 3.85 (m, 2H); 3.70 (m, 1H); 3.10 (m, 2H); 2.80 (s, 3H); 2.75 (s, 3H); 2.55 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 1.97 (m, 1H); 1.65 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$); 0.98 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$).

(R)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[3''-(N',N''-dimetilammino)butil]propionamide cloridrato;

p.f. 95-97°C; $[\alpha]_{\text{D}} = -16$ (c=0.52; CH_3OH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.25 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 7.10 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 6.18 (bs, 1H, CONH); 3.60 (q, 1H, $J_1=7\text{Hz}$, $J_2=7\text{Hz}$); 3.25-3.15 (m, 2H); 2.95 (m, 2H); 2.75 (s, 6H); 2.45 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 1.85 (m, 1H); 1.65 (m, 4H); 1.48 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$); 0.93 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$).

(R)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[2''-N'-morfolinoetil]propionamide cloridrato;

p.f. 123-125°C; $[\alpha]_{\text{D}} = -36.3$ (c=0.5; CH_3OH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 12.55 (bs, 1H, NH^+); 7.80 (bs, 1H, CONH); 7.45 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 7.05 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 4.25 (m, 2H); 3.95 (m, 1H); 3.70 (m, 4H); 3.41 (m, 1H); 3.05 (m, 3H); 2.75 (m, 2H); 2.45 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 1.97 (m, 1H); 1.65 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$); 0.95 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$).

Il metodo di sintesi è analogo a quello seguito per l'esempio 1 eccetto

che per la procedura di salificazione che è stata così condotta:

(R)-2-[(4'-isobutil)fenil] -N-[2''-N'-morfolinoetil]propionammide (0.416 g; 1.3 mmol) viene sciolto in alcool etilico (5 mL); si aggiunge, mediante gocciolamento, una soluzione 4.2N di cloruro di acetile in alcool etilico (3 mL). Si lascia sotto agitazione per 2 h a t.a.; si evapora il solvente a P ridotta e si riprende il residuo con etere etilico; si filtra il precipitato formatosi e lo si lava con lo stesso solvente. Si ottiene (R)-2-[(4'-isobutil)fenil] -N-[2''-N'-morfolinoetil]propionammide cloridrato come solido bianco (0.39 g; 1.1 mmol).

(R)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[2''-N'-morfolinopropil]propionammide cloridrato;

p.f. 90-93°C

$[\alpha]_D = -22.6$ (c=0.5; CH₃OH)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 12.55 (bs, 1H, NH⁺); 7.80 (bs, 1H, CONH); 7.45 (d, 2H, J=8Hz); 7.05 (d, 2H, J=8Hz); 4.25 (m, 2H); 3.95 (m, 1H); 3.70 (m, 4H); 3.41 (m, 1H); 3.05 (m, 3H); 2.75 (m, 2H); 2.45 (d, 2H, J=7Hz); 2.15 (m, 2H); 1.97 (m, 1H); 1.65 (d, 3H, J=7Hz); 0.95 (d, 6H, J=7Hz).

(R)-2-[(4'-isobutilfenil)propionil] -(N'-metil)piperazina cloridrato;

p.f. superiore ai 240°C; $[\alpha]_D = -33.7$ (c=0.5; CH₃OH)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.15 (m, 4H); 4.45 (m, 1H); 4.13 (m, 2H); 3.02 (m, 3H); 2.75 (m, 4H); 2.38 (d, 2H, J=7Hz); 1.85 (m, 1H); 1.30 (d, 3H, J=7Hz); 0.81 (d, 6H, J=7Hz).

(R)-N-(eso-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]ott-3-il)-2-[(4'-isobutilfenil)propionammide cloridrato; p.f. 72-75°C; $[\alpha]_D = -3.3$ (c=0.5; CH₃OH)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.15 (d, 2H, J=8Hz); 7.05 (d, 2H, J=8Hz); 6.15 (bs,

1H, CONH); 4.34 (m, 1H); 3.75 (m, 2H); 3.47 (q, 1H, J=7Hz); 2.72 (s, 3H);
2.60-2.38 (m, 4H); 2.30-1.98 (m, 6H); 1.92 (m, 2H); 1.45 (d, 3H, J=7Hz); 0.9
(d, 6H, J=7Hz).

Esempio 2

(R)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[3''-N'-tiomorfolinopropil]propionammide
cloridrato

Una soluzione di (R)-2-[(4'-isobutil)fenil]propionil cloruro (0.326 g;
1.45 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) viene aggiunta a t.a. tramite lento
gocciolamento ad una soluzione di 3-(N-tiomorfolino)propilammina (0.6 g;
3.75 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL). Si lascia sotto agitazione a t.a. per 3 h, quindi
si diluisce con H₂O (10 mL), si dibattono le due fasi e si lava ancora la fase
organica con acqua (5 mL). Dopo anidificazione su Na₂SO₄, per evaporazione
dei solventi si ottiene il prodotto sotto forma di olio giallo pallido (0.49 g; 1.4
mmol) puro di (R)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[3''-N'-tiomorfolinoetil]propionammide. Il composto viene disciolto in alcool etilico (5 mL); si aggiunge,
mediante gocciolamento, una soluzione 4.2N di cloruro di acetile in alcool
etilico (3 mL). Si lascia sotto agitazione per 2 h a t.a.; si evapora il solvente a P
ridotta e si riprende il residuo con etere etilico; si filtra il precipitato formatosi
e lo si lava con lo stesso solvente. Si ottiene (R)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[3''-
N'-tiomorfolinopropil]propionammide cloridrato come solido giallo pallido
(0.485 g; 1.26 mmol); p.f. 70-73°C; $[\alpha]_D = -23$ (c=0.5; CH₃OH)

¹H-NMR (D₂O): δ 8.15 (bs, 1H, CONH); 7.40 (m, 4H); 3.82 (q, 1H,
J=7Hz); 3.65 (m, 2H); 3.41 (m, 1H); 3.25 (m, 1H); 3.15-2.80 (m, 8H); 2.45 (d,
2H, J=7Hz); 1.95 (m, 3H); 1.55 (d, 3H, J=7Hz); 0.95 (d, 6H, J=7Hz).

In maniera analoga sono preparate:

(R)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[3''-(4'''-metil-1'''-piperazino)propil]

propionammide dicloridrato; p.f. 216-220°C; $[\alpha]_D = -20.5$ (c=0.5; CH₃OH)

¹H-NMR (D₂O): δ 7.25 (m, 4H); 3.75 (m, 1H); 3.55 (m, 8H); 3.25 (m, 2H); 3.15 (m, 1H); 3.00 (s, 3H); 2.48 (d, 2H, J=7Hz); 1.95 (m, 3H); 1.45 (d, 3H, J=7Hz); 0.90 (d, 6H, J=7Hz).

(R)-2-[(4'-isobutil)fenil] -N-(3''-N'-piperidinopropil) propionammide cloridrato; p..f. 76-80°C

$[\alpha]_D = -29$ (c=0.5; CH₃OH)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 11.4 (bs, 1H, NH⁺); 7.45 (d, 2H, J=8Hz); 7.35 (bs, 1H, CONH); 7.05 (d, 2H, J=8Hz); 3.85 (q, 1H, J=7Hz); 3.45 (m, 4H); 2.75 (m, 2H); 2.52 (m, 4H); 2.25 (m, 2H); 2.05 (m, 2H); 1.97 (m, 3H); 1.60 (d, 3H, J=7Hz); 0.97 (d, 6H, J=7Hz).

Esempio 3

R(-)-2-(4'-isobutilfenil)-N-(3''-amminopropil)propionammide cloridrato

Ad una sospensione di (R)(-)Ibuprofen (3 g; 17.5 mmol), N,N-dicicloesilcarbodiimmide (3.8 g; 18 mmol) e idrossibenzotriazolo (2.8 g; 18 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL), viene aggiunta, mediante gocciolamento, una soluzione di 3-amminopropilammina-N-tert-butossicarbonile (3.22 g; 18 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL). Si lascia la miscela sotto agitazione a t.a. per 18 h. Si allontana la dicicloesilurea (DCU) formatasi per filtrazione. Il filtrato viene evaporato, ripreso con acetonitrile per due volte consecutive e filtrato al fine di eliminare completamente DCU. L'ultimo filtrato viene evaporato a P ridotta e il residuo ripreso con alcool metilico (50 mL). Dopo cristallizzazione a T=+4°C per 18 h si filtra il precipitato bianco formatosi e lo si lava con solvente freddo. Si ottiene R(-)-2-(4'-isobutilfenil)-N-(3''-tertbutossicarbonilamminopro-

pil)propionammide (3.4 g; 9.25 mmol) (resa 53%).

Il solido bianco viene sospeso in una soluzione di HCl 3N (9.8 mL) e lasciato sotto agitazione a t.a. per 48 h; si diluisce con CH₂Cl₂ (10 mL), si dibattono e si separano le due fasi. La fase organica viene lavata con H₂O, anidrificata su Na₂SO₄ ed evaporata a P ridotta a dare un solido bianco che viene ripreso con etere etilico e lasciato sotto agitazione per 18 h a t.a. Si filtra il precipitato bianco formatosi, lo si essicca s.v. a T=40°C a dare R(-)-2-(4'-isobutilfenil)-N-(3''-amminopropil)propionammide cloridrato (1.9 g; 6.3 mmol); p.f. 160-163°C; $[\alpha]_D = -31$ (c=0.5; CH₃OH)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.2 (bs, 1H, NH₃⁺); 7.18 (d, 2H, J=8Hz); 7.05 (d, 2H, J=8Hz); 6.83 (bs, 1H, CONH); 3.65 (q, 1H, J=7Hz); 3.30 (m, 2H); 3.00 (m, 2H); 2.40 (d, 2H, J=7Hz); 1.95-1.74 (m, 3H); 1.45 (d, 3H, J=7Hz); 0.92 (d, 6H, J=7Hz).

Esempio 4

R(-)-2-(4'-isobutilfenil)-N-[4-(N'-metil)piperidinil]propionammide
cloridrato

1-Metil-4-piperidone (3.26 mL; 26.5 mmol) viene sciolto in una soluzione CH₃OH/H₂O 9:1 (80 mL); si aggiungono ammonio formiato (15.4 g; 240 mmol) e Pd/C 10% (3.14 g; 29 mmol). Si lascia sotto agitazione a t.a. la miscela per 24 h. Si filtra su pannello di Celite; si evapora a P ridotta il filtrato a dare un olio giallo chiaro che viene ripreso con alcool etilico (50 mL). A tale soluzione viene gocciolato HCl 37% (4.6 mL) e si lascia sotto agitazione per 2 h a t.a. e poi a T=+4°C per 18 h. Si filtra il precipitato formatosi e lo si riprende con una soluzione di NaOH 0.1N (10 mL); la fase acquosa basica viene estratta con CH₂Cl₂ (2 x 15 mL), gli estratti organici, riuniti, vengono lavati con H₂O,

anidrificati su Na_2SO_4 ed evaporati a P ridotta a dare 1-metil-4-amminopiperidina (1.4 g; 12.4 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.85 (m, 2H); 2.58 (m, 1H); 2.25 (s, 3H); 2.01 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 1.63 (bs, 2H, NH_2); 1.47 (m, 2H).

Una soluzione di (R)-2-[(4'-isobutil)fenil]propionil cloruro (1.12 g; 5 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) viene aggiunta a t.a. tramite lento gocciolamento ad una soluzione di 1-metil-4-amminopiperidina (1.1 g; 10 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL). Si lascia sotto agitazione a t.a. per 3 h, quindi si diluisce con CH_2Cl_2 (10 mL) e si lava la fase organica con HCl 1N (25 mL) e poi con una soluzione satura di NaCl. Dopo anidificazione su Na_2SO_4 , per evaporazione del solvente si ottiene R(-)-2-(4'-isobutilfenil)-N-[4-(N'-metil)piperidinil]propionammide cloridrato sotto forma di solido vetroso (1.2 g; 3.5 mmol). $[\alpha]_{\text{D}} = -11$ (c=0.5; CH_3OH)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 7.28 (m, 5H); 3.95 (m, 1H); 3.75 (q, 1H, $J=7\text{Hz}$); 3.54 (m, 2H); 3.15 (m, 2H); 2.90 (s, 3H); 2.53 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 2.28-2.05 (m, 2H); 1.95-1.65 (m, 4H); 1.45 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$); 0.95 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$).

Esempio 5

(R),(S')-2-(4'-isobutilfenil)-N-[(1''-carbossi-2''-N,N-dimetilammino)etil]propionammide

Ad una sospensione di (R)(-)-Ibuprofen (0.23 g; 1.1 mmol), N,N-dicicloesilcarbodiimmide (0.23 g; 1.1 mmol) e idrossibenzotriazolo (0.17 g; 1.1 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL), viene aggiunta, mediante gocciolamento, una soluzione di estere metilico dell'acido (2S)-2-ammino-3-(N,N-dimetilammino)propionico (0.16 g; 1.1 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL). Si lascia la miscela sotto agitazione a t.a. per 18 h. Si allontana la dicicloesilurea (DCU)

formatasi per filtrazione. Il filtrato viene evaporato, ripreso con acetonitrile per due volte consecutive e filtrato al fine di eliminare completamente DCU. L'ultimo filtrato viene evaporato a P ridotta e il residuo purificato mediante cromatografia flash (eluente CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5) Si ottiene (R),(S')-2-(4'-isobutilfenil)-N-[(1''-metossicarbonil-2''-N,N-dimetilammino)etil]propionammide (0.3 g; 0.88 mmol) (resa 80%) sotto forma di olio trasparente.

L'estere (0.3 g; 0.88 mmol) viene sciolto in diossano (2 mL). Si aggiunge NaOH 1N (0.88 mL; 0.88 mmol). Si lascia la soluzione sotto agitazione a t.a. per 18 h. Si aggiunge H₂O (20 mL), si congela e si liofilizza la soluzione a dare (R,S)-2-(4'-isobutilfenil)-N-[(1''-carbossi-2''-N,N-dimetilammino)etil] propionammide sale sodico (0.307 g; 0.88 mmol) sotto forma di solido bianco. p.f. superiore ai 240°C; $[\alpha]_D = -25$ (c=0.5; CH₃OH)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.35 (m, 4H); 6.25 (bs, 1H, CONH); 4.72 (m, 1H); 3.60 (m, 1H); 2.51 (d, 2H, J=7Hz); 2.30 (d, 2H, J=7Hz); 2.22 (m, 6H); 1.55 (d, 3H, J=7Hz); 0.95 (d, 6H, J=7Hz).

In modo analogo a partire dal 2-(S)-2-ammino-5-piperidin-1-il-valerato di metile è stata sintetizzato (R),(S')-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[(1''-carbossi-4''-piperidin-1''-il)butil]propionammide.

Esempio 6

R(-)-2-(4'-isobutilfenil)-N-[(N',N'-dimetilamminoetil)metilammido]propionammide cloridrato

Ad una soluzione di (R)(-)Ibuprofen (1.01 g; 4.9 mmol) in DMF (4 mL) viene aggiunto, a T=0°C, idrossibenzotriazolo (0.607 g; 4.49 mmol). Si lascia la soluzione a T=0°C per 30' sotto agitazione; si aggiunge quindi una miscela di glicina [(N',N'-dimetilamminoetil)carbossiammide cloridrato (0.64g; 4.47

mmol il reagente è stato preparato a partire dalla Boc-glicina e la N,N-dimetilamminopropilammina seguendo le metodiche classiche della sintesi peptidica) e trietilammina (0.6 mL; 4.45 mmol) in DMF (8 mL). Si aggiunge infine a porzioni N,N-dicicloesilcarbodiimmide (1 g; 4.85 mmol). Dopo 2h di agitazione a $T=0^{\circ}\text{C}$, la miscela viene lasciata risalire a t.a. Si prosegue l'agitazione per 18h. Si filtra via la DCU formatasi e si distilla via la DMF a P ridotta. Il residuo viene ripreso con H_2O ed estratto con etere etilico (3 x 25 mL); gli estratti organici, riuniti, vengono anidrificati su Na_2SO_4 ed evaporati a P ridotta a dare un olio trasparente (1 g; 3.43 mmol). L'olio viene sciolto in diossano (3.5 mL) e alla soluzione si aggiunge NaOH 1N (3.5 mL). Si lascia la soluzione sotto agitazione a t.a. per 24 h. Si aggiunge H_2O (10 mL) e si acidifica quindi la soluzione con HCl 2N. Si estrae la fase acquosa acida con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL); gli estratti organici riuniti vengono anidrificati su Na_2SO_4 ed evaporati a P ridotta a dare R(-)-2-(4'-isobutilfenil)-N-[(N',N'-dimetilamminoetil)metilammido]propionammide sotto forma di olio giallo pallido (0.68 g; 2.04 mmol).; $[\alpha]_{\text{D}} = -25$ (c=0.5; CH_3OH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.24 (m, 2H); 7.10 (m, 2H); 6.10 (bs, 1H, CONH); 3.55 (m, 1H); 3.30 (m, 2H); 2.45 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 2.35 (m, 2H); 2.18 (s, 6H); 1.85 (m, 1H); 1.52 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$); 0.90 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$).

Esempio 7

2-[2,6-diclorofenilammino]fenil-N-[3''-(N',N''-dimetilammino)propil]-propionammide cloridrato

Una sospensione di acido (R) 2-[2,6-diclorofenilammino]fenil propionico (0.15 g; 0.48 mmol), N,N-dicicloesilcarbodiimmide (0.173 g; 0.84 mmol) e idrossibenzotriazolo (0.075 g; 0.56 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL) viene

lasciata sotto agitazione a t.a per 4 ore. Si aggiunge quindi, mediante gocciolamento, una soluzione di 3-(N,N-dimetilammino)propil ammina (0.06 ml; 0.48 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). Si lascia la miscela sotto agitazione a t.a. per 18 h. Si allontana la dicicloesilurea (DCU) formatasi per filtrazione. Il filtrato viene evaporato, ripreso con acetonitrile per due volte consecutive e filtrato al fine di eliminare completamente DCU. L'ultimo filtrato viene evaporato a P ridotta e il residuo, dopo lavaggio con NaOH 1N (2 x 10 mL) e con una soluzione satura di NaCl (30 mL), viene purificato mediante cromatografia flash (eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5) Si ottiene 2-[2,6-diclorofenilammino]fenil-N-[3''-(N',N''-dimetilammino)propil]propionammide (0.141 g; 0.36 mmol) (resa 75%) sotto forma di olio trasparente. $[\alpha]_D = -30$ (c=1; CH_3OH)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 7.38 (m, 4H); 7.15 (m, 1H); 7.05 (m, 1H); 6.60 (m, 1H + CONH); 4.25 (dd, 2H, $J_1=7\text{Hz}$, $J_2=3\text{Hz}$); 3.30 (m, 2H); 2.35 (m, 2H); 2.10 (s, 6H); 1.65 (m, 2H); 1.65 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$).

Seguendo una procedura analoga a quella descritta ed utilizzando come materiale di partenza l'acido (R), (R',S')-2-[3'-(α -idrossibenzil)fenil]propionico si è ottenuta la (R), (R',S')-2-[3-(α -idrossibenzil)fenil]-N-[3''-(N',N''-dimetilammino)propil]propionammide come olio incolore $[\alpha]_D = -24$ (c=1; CH_3OH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,41-7.3 (m, 3H); 7.31-7.14 (m, 6H); 5.75 (s, 1H); 4.02 (bs, 1H, OH) 3.31 (m, 2H); (2.38 t, 2H, $J=8\text{Hz}$); 2.15 (s, 6H); 1.75 (m, 2H); 3.68 (q, 1H, $J=7\text{Hz}$); 1.4 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$).

Seguendo una procedura analoga a quella descritta ed utilizzando come materiale di partenza l'acido (R),(R',S')-2-[3'-(α -idrossi- α -

metilbenzil)fenil]propionico si è ottenuta la (R), (R',S')-2-[3-(α -idrossi- α -metilbenzil)fenil]-N-[3''-(N',N''-dimetilammino)propil]propionammide come olio incolore $[\alpha]_D = -28$ (c=1; CH₃OH)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,41-7,3 (m, 3H); 7,31-7,14 (m, 6H); 4,02 (bs, 1H, OH); 3,31 (m, 2H); (2,38 t, 2H, J= 8Hz); 2,15 (s, 6H); 1,75 (m, 2H); 3,68 (q, 1H, J=7Hz); 1,4 (d, 3H, J=7Hz).

Esempio 8

(R), (R',S')-3-[3'-(α -metil)benzil]fenil-N-[3''-(N',N''-dimetilammino)-propil]propionammide

Una soluzione di (R), (R',S')-3-[3'-(α -metil)benzil]fenilpropionil cloruro (preparato con lo stesso metodo del cloruro acilico di (R)-Ibuprofen) (1,2 g; 4,4 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) viene aggiunta a t.a. tramite lento gocciolamento ad una soluzione di 3-(dimetilammino) propilammina (1,1 mL; 8,8 mmol) controllando che la temperatura non superi 40°C. Si lascia sotto agitazione a t.a. per una notte, quindi si diluisce con H₂O (50 mL), si dibattono le due fasi e si lava ancora la fase organica con acqua (50 mL). Dopo anidificazione su Na₂SO₄, per evaporazione dei solventi si ottiene il prodotto sotto forma di olio giallo pallido (1,2 g; 3,52 mmol) (R), (R',S') 3-[3'-(α -metil)benzil]fenil-N-[3''-(N',N''-dimetilammino)-propil]propionammide.

$[\alpha]_D = -30$ (c=1; CH₃OH)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,38-7,13 (m, 9H); 6,60 (bs, 1H, CONH); 4,20 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 3,27 (m, 2H); 2,30 (m, 2H); 2,12 (s, 6H); 1,72 (d, 3H, J=7Hz); 1,65 (m, 2H); 1,55 (d, 3H, J=7Hz).

In accordo al metodo sopra riportato sono state sintetizzate le seguenti
ammidi:

(R)-2-[(3'-isopropil)fenil]-N-[3''-(N',N''-dimetilammino)propil]propio-
nammide

$[\alpha]_D = -37$ (c=1; CH₃OH)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.21-7.13 (m, 4H); 6.95 (bs, 1H, CONH); 3.53 (m, 1H); 3.30 (m, 2H); 2.90 (m, 1H); 2.37 (m, 2H); 2.15 (s, 6H); 1.65 (d, 3H, J=7Hz); 1.23 (d, 3H, J=7Hz).

(R)-2-[(3'-isobutil)fenil]-N-[3''-(N',N''-dimetilammino)propil]propio-
nammide

$[\alpha]_D = -30$ (c=1; CH₃OH)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.21-7.13 (m, 4H); 6.85 (bs, 1H, CONH); 3.53 (m, 1H); 3.25 (m, 2H); 2.48 (d, 2H, J=7 Hz); 2.30 (t, 2H, J=7Hz); 2.09 (s, 6H); 1.9 (m, 1H); 1.55 (m, 2H), 1.45 (d, 3H, J= 7Hz); 0.95 (d, 6H, J= 7Hz).

(R) 2-[3'-(1''-stirenil)fenil]-N-[3''-(N',N''-dimetilammino)propil]pro-
pionammide

$[\alpha]_D = -31$ (c=1; CH₃OH)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.8-7.13 (m, 9H); 6.95 (bs, 1H, CONH); 5.0 (s, 2H); 3.53 (m, 1H); 3.30 (m, 2H); 2.37 (m, 2H); 2.15 (s, 6H).

(R)-2-[3'-(3''-pentil)fenil]-N-[3''-(N',N''-dimetilammino)propil]propio-
nammide

$[\alpha]_D = -28$ (c=1; CH₃OH)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.25 (m, 3H); 7.12 (m, 1H); 7.08 (bs, 1H, CONH); 3.65 (m, 1H); 3.5-3.13 (m, 2H); 2.75 (m, 2H); 2.55 (s, 6H); 2.35 (m, 1H); 1.95 (m, 2H); 1.70 (m, 2H); 1.58 (m, 2H); 1.50 (d, 3H, J=7Hz); 0.76 (t, 6H, J=7Hz).

Esempio 9

(R)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[(3''-guanidil)propil]propionammide

cloridrato

Il composto è stato preparato a partire dal composto (R)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[3''-(ammino)propil]propionammide per reazione con l'isotiuronio cloruro in accordo con il metodo riportato in Bodanszky M. et al., J. Am. Chem. Soc., 86, 4452, 1964

p.f. 142-146°C; $[\alpha_D] = -24$ (c=1; CH₃OH)

¹H-NMR (D₂O): δ 7.2 (d, 2H, J=8Hz); 7.1 (d, 2H, J=8Hz); 6.8 (bs, 1H, CONH); 3.6 (q, 1H, J=7Hz); 3.55 (m, 2H); 2.95 (m, 2H); 2.4 (d, 2H, J=7Hz); 2.0-1.8 (m, 3H); 1.5 (d, 3H, J=7Hz); 0.9 (d, 6H, J=7Hz).

Utilizzando nel procedimento sopra descritto il cloridrato del metilestere dell'acido N-idrossi-carbammidotioico, e dell'acido N-ammino-carbammidotioico si ottengono:

(R)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[(3''-idrossi-guanidil)propil]propionammide

cloridrato

(R)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[(3''-ammino-guanidil)propil]propionammi-

de cloridrato

Esempio 10

(R)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[(3''-(2-ammino-2-imidazolina)]propil}pro-

pionammide

Il composto è stato preparato a partire da (R)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[3''-(ammino)propil] propionammide in accordo al metodo descritto in Bodanszky M. et al., J. Am. Chem. Soc., 86, 4452, 1964 utilizzando il 2-metiltio-2-imidazolina iodidrato (reagente commerciale).

p.f. 155-168°C; $[\alpha_D] = -15$ (c=1; CH₃OH)

¹H-NMR (D₂O): δ 7.2 (d, 2H, J=8Hz); 7.1 (d, 2H, J=8Hz); 6.8 (bs, 1H, CONH); 3.6 (q, 1H, J=7Hz); 3.55 (m, 2H); 3.40 (s, 4H); 2.90 (m, 2H); 2.35 (d, 2H, J=7Hz); 2.0-1.8 (m, 3H); 1.55 (d, 3H, J=7Hz); 1.0 (d, 6H, J=7Hz).

In accordo allo stesso metodo utilizzando il 2-metiltio-tetraidropirimidina è stato preparato (R)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[[3''-(2-ammino-2-tetraidropirimidil)]propil]propionammide

¹H-NMR (D₂O): δ 7.2 (d, 2H, J=8Hz); 7.1 (d, 2H, J=8Hz); 6.8 (bs, 1H, CONH); 3.6 (q, 1H, J=7Hz); 3.55 (m, 2H); 3.40 (s, 4H); 2.90 (m, 2H); 2.35 (d, 2H, J=7Hz); 2.0-1.8 (m, 5H); 1.55 (d, 3H, J=7Hz); 1.0 (d, 6H, J=7Hz).

Esempio 11

(R),(S')-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[(1''-carbossi-4''-ammino)butil]propionammide

Una soluzione di (R)-2-[(4'-isobutil)fenil]propionil cloruro (0.54 g; 2.42 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) viene aggiunta a t.a. tramite lento gocciolamento ad una sospensione di 4-N-(tert-butossicarbonil) ornitina estere metilico cloridrato (0.69 g; 2.42 mmol) e trietilammina (0.68 mL; 4.84 mmol) in CH₂Cl₂. Si lascia sotto agitazione la miscela a t.a. per una notte; si diluisce con H₂O (10 mL), si dibattono le due fasi e si lava ancora la fase organica con una soluzione satura di NaHCO₃ (10 mL). Dopo anidificazione su Na₂SO₄, per evaporazione dei solventi si ottiene un grezzo che dopo purificazione mediante flash cromatografia (eluente CHCl₃/CH₃OH 9:1) dà (R,S)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[(1''-carbossimetil-4''-tert-butossicarbonilammino)butil]propionammide come olio trasparente (0.6 g; 1.4 mmol) che per trattamento con HCl 3N (8 mL) a t.a. per 18 h e successiva evaporazione dei solventi, dà (R,S)-2-[(4'-

isobutil)fenil]-N-[(1''-carbossimetil-4''-ammino)butil]propionammide cloridrato (0.41 g, 1.25 mmol). Ad una soluzione dell'estere in diossano, viene aggiunta, a t.a., NaOH 4N (0.625 mL; 2.5 mmol); si lascia sotto agitazione per una notte; Dopo evaporazione del solvente a pressione ridotta si riprende il residuo con EtOAc (15 mL) e si lava la fase organica con una soluzione satura di NaCl (2x15 mL); dopo anidificazione su Na₂SO₄, per evaporazione del solvente si ottiene (R,S)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[(1''-carbossi-4''-ammino)butil]propionammide come solido bianco. p.f. superiore a 240°C; $[\alpha_D] = -29$ (c=0.5; CH₃OH)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.3 (d, 2H); δ 7.1 (d, 2H); 6.25 (bs, 1H, CONH); 4.20 (m, 1H); 3.70 (m, 1H); 3.50 (m, 2H); 2.5 (d, 2H); 1.9 (m, 1H); 1.8 (m, 4H); 1.6. (d, 3H); 0.95 (d, 6H, J=7Hz).

Esempio 12

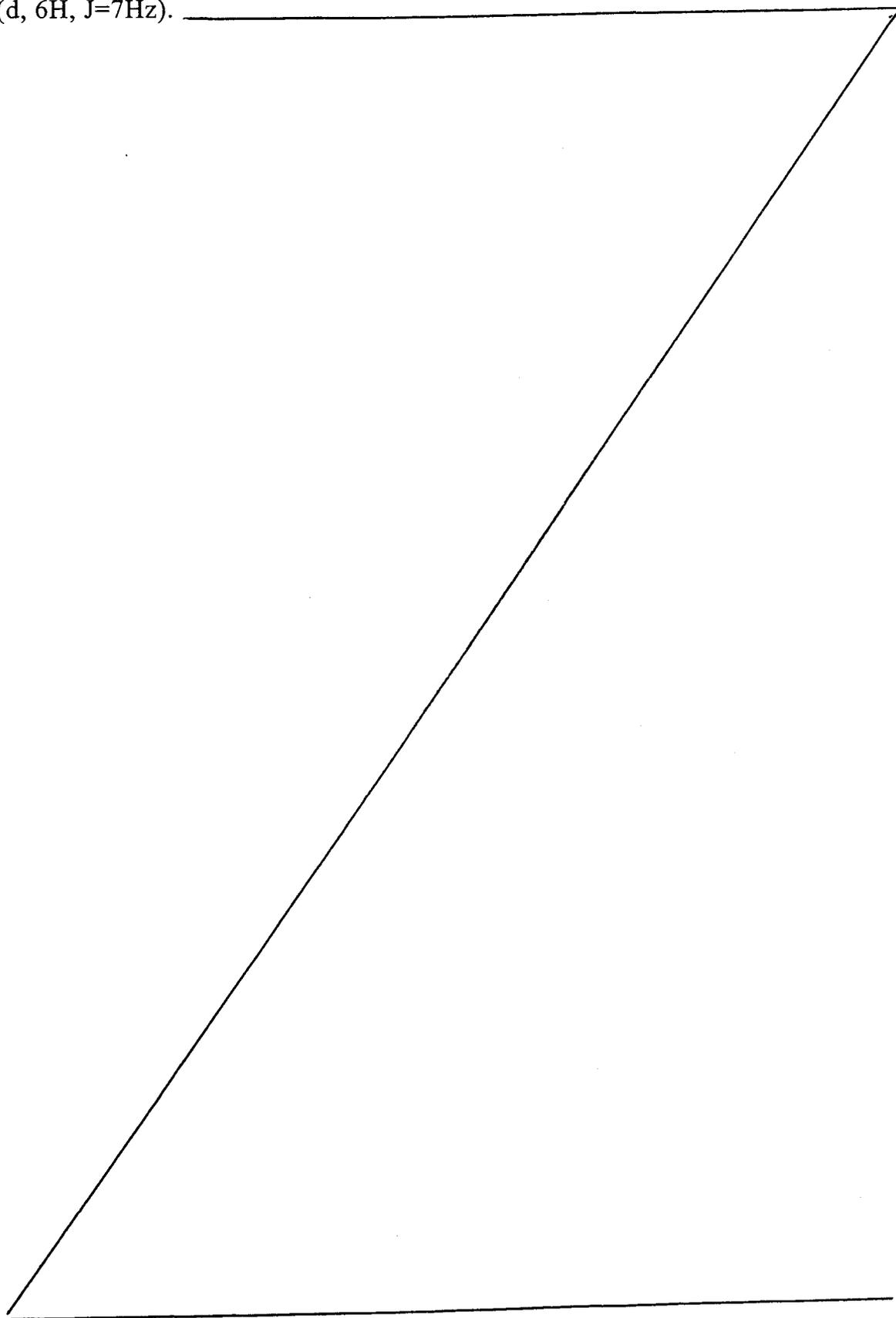
(R)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[N'-metil-N'-(2-idrossietil)] etossilammino]-propionammide

Una soluzione di (R)-2-[(4'-isobutil)fenil]propionil cloruro (0.42 g; 1.875 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) viene aggiunta a t.a. tramite lento gocciolamento ad una soluzione di 2-[N'-metil-N'-(2-idrossietil)] etossilammina (0.85 g; 3.75 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL). Si lascia sotto agitazione a t.a. per 3 h, quindi si diluisce con H₂O (10 mL), si dibattono le due fasi e si lava ancora la fase organica con acqua (5 mL). Dopo anidificazione su Na₂SO₄, per evaporazione dei solventi si ottiene il prodotto sotto forma di olio (0.59 g; 1.43 mmol).

$[\alpha_D] = -35$ (c=1; CH₃OH)

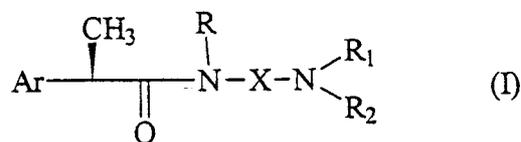
¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.25 (m, 4H); 6.15 (bs, 1H, CONH); 4.67 (t, 2H,

J=7Hz); 3.40 (m, 2H); 2.75 (t, 2H, J=7Hz); 2.55 (d, 2H, J=7Hz); 2.35 (bs, 1H,
OH); 2.42 (t, 2H, J=7Hz); 2.21 (s, 3H); 1.95 (m, 1H); 1.53 (d, 3H, J=7Hz); 1.00
(d, 6H, J=7Hz).



RIVENDICAZIONI

1. (R) enantiomeri di ammidi di acidi (\pm) 2-aril-propionici di formula (I):



in cui

Ar rappresenta un gruppo arile sostituito o non sostituito;

R rappresenta idrogeno, C₁-C₄ alchile, C₂-C₄ alchenile, C₂-C₄ alchinile, eventualmente sostituiti da un gruppo CO₂R₃, in cui R₃ rappresenta idrogeno, un gruppo alchilico C₁-C₆ lineare o ramificato o un gruppo alchenilico C₂-C₆ lineare o ramificato;

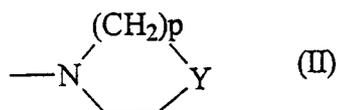
X rappresenta:

C₁-C₆ alchilene, C₄-C₆ alchenilene o C₄-C₆ alchinilene lineari o ramificati, eventualmente sostituiti da un gruppo CO₂R₃ o da un gruppo CONHR₄ in cui R₄ rappresenta idrogeno, C₂-C₆ alchile lineare o ramificato o un gruppo OR₃, essendo R₃ come sopra definito;

un gruppo (CH₂)_m-B-(CH₂)_n eventualmente sostituito da un gruppo CO₂R₃ o CONHR₄, come sopra definiti, in cui B è un atomo di ossigeno o zolfo, m è zero o un intero da 2 a 3 ed n è un intero da 2 a 3; oppure B è un gruppo CO, SO o CONH, m è un intero da 1 a 3 ed n è un intero da 2 a 3;

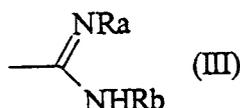
oppure X insieme all'atomo di azoto a cui è legato ed al gruppo R₁ forma un anello eterociclico azotato a 3-7 membri monociclico o policiclico in cui l'atomo di azoto reca un sostituyente Rc, dove Rc rappresenta idrogeno, C₁-C₄ alchile, C₁-C₄ idrossialchile, C₁-C₄ acile, fenile sostituito o non sostituito, difenilmetile;

R_1 e R_2 sono indipendentemente idrogeno, C_1-C_6 alchile lineare o ramificato eventualmente sostituito da un atomo di O o S, un gruppo C_3-C_7 cicloalchile, C_3-C_6 alchenile, C_3-C_6 -alchinile, aril- C_1-C_3 -alchile, idrossi- C_2-C_3 -alchile; oppure R_1 e R_2 , insieme all'atomo di N cui sono legati, formano un anello eterociclico azotato a 3-7 termini di formula (II)



in cui Y rappresenta un legame singolo, CH_2 , O, S, oppure un gruppo N-Rc come sopra definito e p rappresenta un intero da 0 a 3;

oppure, essendo R_1 come prima definito, R_2 rappresenta un gruppo di formula (III):



in cui Ra è idrogeno ed Rb è idrogeno, idrossi, C_1-C_4 -alchile o un gruppo NR_dR_e in cui Rd ed Re sono indipendentemente idrogeno, C_1-C_4 -alchile o fenile;

oppure Ra ed Rb, assieme agli atomi di azoto cui sono legati, formano un anello eterociclico a 5-7 termini monociclico o fuso con un anello benzenico, piridinico o pirimidinico

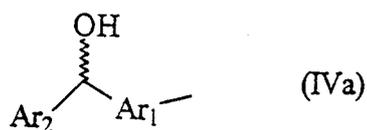
e loro sali farmaceuticamente accettabili.

2. Composti secondo la rivendicazione 1, in cui Ar è scelto fra:

a) gruppi arilici Ar_a mono- o poli-sostituiti di acidi (\pm) 2-aril-propionici scelti fra alminopropene, benoxapropene, carpropene, fenbufene, fenopropene, flurbipropene, ibuprofene, indopropene, ketopropene, loxopropene, R-naproxene,

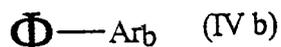
pirprofene e suoi deidro e diidro derivati, pranopofene, surprofene, acido tiaprofenico, zaltopofene;

b) un gruppo aril-idrossimetil-arilico di formula (IVa), sia come miscela diastereoisomerica sia come singoli S' e/o R' diastereoisomeri



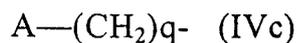
in cui, quando Ar₂ è fenile Ar₁ è scelto nel gruppo di fenile e tien-2-ile mentre quando Ar₁ è fenile, Ar₂ è scelto nel gruppo di fenile, 4-tienile, piridile.

c) un arile di formula (IVb):



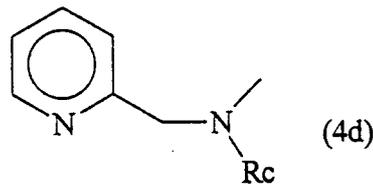
in cui

Ar_b è un fenile mono e polisostituito da idrossi, mercapto, C₁-C₃-alcossi, C₁-C₃-alchiltio, cloro, fluoro, trifluorometile, nitro, ammino, C₁-C₇-acilammino opzionalmente sostituito; e Φ è idrogeno; un residuo C₁-C₅ alchilico, C₂-C₅-alchenilico o C₂-C₅-alchinilico lineare o ramificato opzionalmente sostituito da gruppi C₁-C₃-alcossicarbonilico, fenile sostituito o non sostituito, 2-, 3- o 4-piridile, chinolin-2-ile; un C₃-C₆-cicloalchile; 2-furile; 3-tetraidrofurile; 2-tiofenile; 2-tetraidrotiofenile o un residuo di formula (IVc)



in cui A è un gruppo C₁-C₅-dialchilammino, un gruppo C₁-C₈-(alcanoil, cicloalcanoil, arilalcanoil)-C₁-C₅-alchilammino ad es. dimetilammino, dietilammino, metil-N-etil-ammino, acetil-N-metil-ammino, pivaloil-N-etil-ammino; un anello monociclico azotato a 5-7 membri contenente

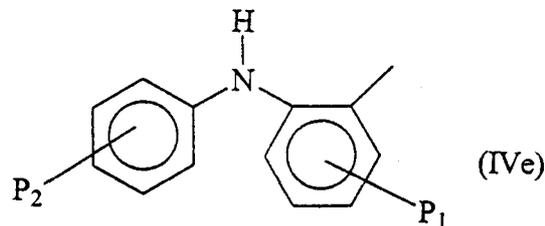
opzionalmente uno o due doppi legami ed eventualmente un altro eteroatomo separato da almeno 2 atomi di carbonio dall'atomo di N, così da formare ad esempio un gruppo 1-pirrolidino, 2,5-diidro-pirrol-1-il, 1-pirrolo, 1-piperidino, 1-piperazino-4-non sostituito o 4-sostituito (metil, etil, 2-idrossietil, benzil, benzidrile o fenil), 4-morfolino, 4-3,5-dimetil-morfolino, 4-tiomorfolino; oppure, in alternativa, un residuo di formula (IVd)



ove R_c è idrogeno, C₁-C₃-alchile o il residuo di un acido C₁-C₃-alcanoico;

q è zero o l'intero 1,

d) un 2-(fenilammino)-fenile di formula (IV e):



in cui i sostituenti P₁ e P₂ indicano che i due fenili recano l'uno indipendentemente dall'altro mono- o poli-sostituzioni con gruppi C₁-C₄-alchile, C₁-C₄-alcoisi, cloro, fluoro e/o trifluorometile.

3. Composti secondo la rivendicazione 1 o 2 in cui:

R è idrogeno,

X è:

- un alchilene lineare opzionalmente sostituito al C₁ da un gruppo -CO₂R₃ come prima definito;
- un alchilene lineare opzionalmente sostituito al C₁ da un gruppo

- CONHR₄ in cui R₄ è OH;
- 2-butenilene, cis-2-butenilene, trans-2-butenilene;
 - 3-oxa-pentilene, 3-tia-pentilene, 3-oxa-esilene, 3-tia-esilene;
 - (CH₂)_m-CO- NH-(CH₂)_n- in cui m ed n sono indipendentemente fra loro un intero da 2 a 3;
 - (CHR')-CONH-(CH₂)_n in cui n è un intero da 2 a 3 ed R' è un metile, in configurazione assoluta R o S;
 - oppure X, assieme all'atomo di N, formano un anello azacicloalifatico, preferibilmente 1-metil-piperidin-4-ile o 1,5-tropan-3-ile.
4. Composti secondo una delle rivendicazioni da 1 a 3 in cui NR₁R₂ rappresenta un gruppo NH₂, dimetilammino, dietilammino, diisopropilammino, 1-piperidinile, 4-morfolile, 4-tiamorfolile oppure, R₁ e R₂ assieme formano un residuo di guanidina, aminoguanidina, idrossiguanidina, 2-ammino-3,4,5,6-tetraidropirimidile, 2-ammino-3,5-diidro-imidazolile.
5. Composti secondo una delle rivendicazioni da 1 a 4 in cui Ar è scelto fra 4-isobutilfenile, 4-(2-metil)allil-fenile, 3-fenossi-fenile, 3-benzoil-fenile, 3-acetil-fenile, i singoli diastereoisomeri (R), (S) e la miscela diastereoisomerica (R,S) di 3-C₆H₅-CH(OH)-fenile, 3-CH₃-CH(OH)-fenile, 5-C₆H₅-CH(OH)-tienile, 4-tienil-CH(OH)-fenile, 3-(pirid-3-il)-CH(OH)-fenile, 5-benzoil-tien-2-ile, 4-tienoil-fenile, 3-nicotinoil-fenile, 2-fluoro-4-fenile, 6-metossi-2-naftile, 5-benzoil-2-acetossi-fenile e 5-benzoil-2-idrossi-fenile.
6. Composti secondo la rivendicazione 1 o 2 cui Ar è un gruppo fenile 3-sostituito da isoprop-1-en-1-il, isopropile, pent-2-en-3-il, pent-3-il; 1-fenil-etilen-1-il; α-metilbenzile.
7. Composti secondo la rivendicazione 1 o 2 in cui i gruppi Ar di formula

IVc sono 4-(pirrolidin-1-il)-metil-fenile, 3-cloro-4-(pirrolidin-1-il)-metil-fenile, 3-cloro-4-(2,5-diidro-1-H-pirrol-1-il)-metil-fenile, 3-cloro-4-(tiomorfolin-4-il)fenile; 3-cloro-4-(piperidin-1-il)-fenile, 4-((N-etil-N-chinolin-2-il-metilammino)-metil)fenile, 3-cloro-4-(morfolin-4-il)-fenile.

8. Composti secondo la rivendicazione 1 o 2 in cui i gruppi Ar di formula (IVe) sono 2-(2,6-dicloro-fenile-ammino)-fenile; 2-(2,6-dicloro-fenile-ammino)-5-cloro-fenile; 2-(2,6-dicloro-3-metil-fenile-ammino)-fenile; 2-(3-trifluorometil-fenil-ammino)-fenile.

9. Composti secondo una delle rivendicazioni precedenti, scelti fra:

(R)-2-[(4-isobutil)fenil] -N-[3-(N, N-dimetilammino)propil]propionammide;

(R)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[3''-(N',N''-dimetilammino)butil]propionammide cloridrato;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil] -N-[2''-N'-morfolinopropil]propionammide;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil] -N-[3-(N, N-dimetilammino)etil]propionammide;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil]-propionil] -(N'-metil)piperazina;

(R)-N-(eso-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]ott-3-il)-2-[(4'isobutilfenil)propionammide];

(R)-2-[(4-isobutil)fenil] -N-[3-N'-tiomorfolinopropil]propionammide;

R(-)-2-(4-isobutilfenil)-N-[4-(N'-metil)piperidinil]propionammide cloridrato;

(R),(S')-2-(4-isobutilfenil)-N-[(1-carbossi-2''-N,N-dimetilammino)etil]propionammide;

(R),(S')-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[(1''-carbossi-4''-piperidin-1''-il)butil]propionammide;

(R),(S')-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[(1''-carbossi-4''-ammino)butil]propionammide;

R(-)-2-(4-isobutilfenil)-N[(N',N'-dimetilamminoetil)metilammido]propionamide;

2-[2,6-diclorofenilammino]fenil-N-[3-(N, N-dimetilammino)propil]propionamide;

(R), (R',S')-3-[3-(α -metil)benzil]fenil-N-[3-(N,N-dimetilammino)propil]-propionammide;

(R)-2-[(3'-isopropil)fenil]-N-[3''-(N',N''-dimetilammino)propil]propioammide;

(R)-2-[3'-(-pent-3-il)fenil] -N-[3-(N, N-dimetilammino)propil]propionammide;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[(3-guanidil)propil]propionammide;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[(3-idrossi-guanidil)propil]propionammide;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[(3-ammino-guanidil)propil]propionammide;

(R)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-{[3-(2-ammino-2-imidazolina)]propil}propionamide;

(R)-2-[(4'-isobutil)fenil]-N-[N'-metil-N'-(2-idrossietil)]etossilammino]-propionammide;

(R,S)-2-[(4-isobutil)fenil]-N-[(1-carbossi-4-ammino)butil]propionammide.

10. Composti secondo le rivendicazioni precedenti in cui R₁ e R₂ rappresentano gruppi diversi da idrogeno.

11. Composti secondo la rivendicazione 10, in cui X è un alchilene lineare C₂-C₄.

12. Composti delle rivendicazioni precedenti per uso come inibitori della chemiotassi dei neutrofili e dei monociti indotta da C5a.

13. Composti delle rivendicazioni 10 e 11 per uso come inibitori della chemiotassi dei neutrofili e dei monociti indotta dalla frazione C5a e di quella dei neutrofili indotta dall'interleuchina 8.

14. Composizioni farmaceutiche contenenti un composto delle rivendicazioni 1-11 in miscela con un veicolo opportuno.

Milano, 27 febbraio 2001

Il Mandatario
(Minoja Fabrizio)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

