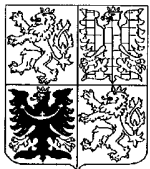


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.11.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **29.11.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/99123685**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.07.2001**
(Věstník č. 7/2001)

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4399

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 413/04

A 61 K 31/5377

A 61 P 25/24

//(C 07 D 413/04, C 07 D 213:00, C 07 D 265:00)

(71) Přihlašovatel:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basle, CH;

(72) Původce:

Ballard Theresa Maria, Basle, CH;

Higgins Guy Andrew, Basle, CH;

Hoffmann Torsten, Birsfelden, CH;

Poli Sonia Maria, Basle, CH;

Sleight Andrew, Riedisheim, FR;

(74) Zástupce:

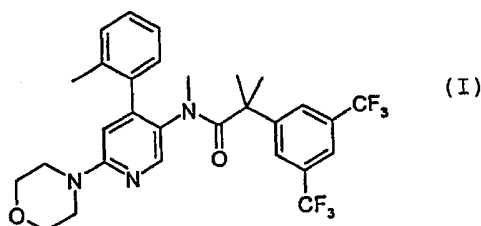
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

2-(3,5-Bis-trifluormethylfenyl)-N-methyl-N-(6-morfolin-4-yl-4-o-tolylpyridin-3-yl)isobutyramid, způsob jeho přípravy a léčivo obsahující tuto sloučeninu

(57) Anotace:

Řešení se týká sloučeniny podle vzorce I, kterou je 2-(3,5-bis-trifluormethylfenyl)-N-methyl-N-(6-morfolin-4-yl-4-o-tolylpyridin-3-yl)isobutyramid. Bylo zjištěno, že tato sloučenina má vysokou afinitu k NK-1 receptoru, a je tudíž použitelná pro léčení nemocí, které souvisejí s tímto receptorem, jako jsou například léčba deprese, úzkosti nebo zvracení.

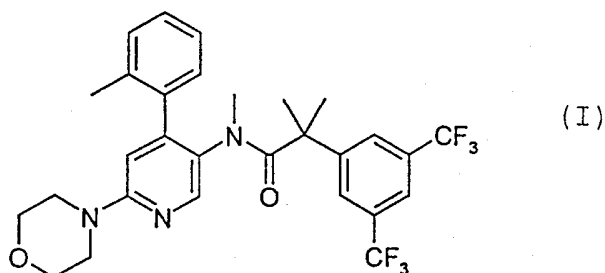


(I)

2-(3,5-Bis-trifluormetylfenyl)-N-metyl-N-(6-morfolin-4-yl-4-o-tolyipyridin-3-yl)isobutyramid, způsob jeho přípravy a léčivo obsahující tuto sloučeninu

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká sloučeniny podle vzorce I:



a jejích farmaceuticky přijatelných kyselých adičních solí.

Pro sloučeninu podle vzorce I a její sole jsou charakteristické hodnotné terapeutické vlastnosti. Bylo zjištěno, že sloučenina podle předkládaného vynálezu je vysoce selektivní antagonist receptoru pro neurokinin-1 (NK-1, substance P). Substance P je přirozeně se vyskytující undekapeptid patřící k tachykininové rodině peptidů, tachykininy jsou nazývány podle svého okamžitého kontraktilního účinku na extravaskulární hladké svalstvo.

Receptor pro substanci P je člen velké rodiny receptorů spojených s G-proteinem.

Dosavadní stav techniky

Neuropeptidový receptor pro substanci P (NK-1) je rozšířen v savčím nervovém systému (zejména v mozku a spinálních gangliích), oběhovém systému a periferních tkáních (zejména v duodenu a jejunu) a je zapojen do regulace celé řady různých biologických procesů.

Centrální a periferní působení savčí tachykininové substance P je spojováno s četnými zánětlivými stavy včetně migrény, revmatoidní artritidy, astmatu a zánětlivých střevních nemocí, a také se zprostředkováním dávivého reflexu a modulací chorob centrálního nervového systému (CNS), jako například Parkinsonovy nemoci (Neurosci. Res., 7, 187-214, 1996), úzkosti (Can. J. Phys., 75, 612-621, 1997) a deprese (Science, 281, 1640-1645, 1998).

Důkazy pro použitelnost antagonistů tachykininového receptoru při léčení bolesti, bolesti hlavy, obzvláště migrény, Alzheimerovy nemoci, sclerosis multiplex, zmírnění příznaků při odnětí morfinu, při kardiovaskulárních změnách, edému, jako například edému způsobeného tepelným poraněním, při chronických zánětlivých nemocích jako například revmatoidní artritidě, astmatu/bronchiální hyperaktivitě a dalších respiračních nemocích včetně alergické rýmy, zánětlivých nemocích střev včetně ulcerativní kolitidy a Crohnovy nemoci, při očním poranění a očních zánětlivých nemocích byly uvedeny v přehledu v článku „Tachykinin Receptor and Tachykinin Receptor Antagonists“ (J. Auton. Pharmacol., 13, 23-93, 1993).

Kromě toho antagonisté receptoru pro neurokinin-1 byly vyvinuty pro léčení velkého počtu fyziologických poruch spojených s nadbytkem nebo nerovnováhou tachykininu, obzvláště substance P. Příklady chorob, do kterých zasahuje substance P, zahrnují choroby centrálního nervového systému jako například úzkost, depresi a psychózy (WO 95/16679, WO 95/18124 a WO 95/23798).

Antagonisty receptoru pro neurokinin-1 lze dále použít pro léčbu kinetóz a pro léčení indukovaného zvracení.

Navíc bylo popsáno zmírnění zvracení vyvolaného cis-platinou pomocí selektivního antagonisty receptoru pro neurokinin-1 (The New England Journal of Medicine, díl 340, č. 3, 190-195, 1999).

Dále je popsána použitelnost antagonistů receptoru pro neurokinin-1 v léčbě určitých forem močové inkontinence (Neuropeptides, 32(1), 1-49, 1998, a Eur. J. Pharmacol., 383(3), 297-303, 1999).

Kromě toho patent Spojených Států č. 5 972 938 popisuje způsob léčení psychoimunologického nebo psychosomatického stavu prostřednictvím podávání antagonisty tachykininového receptoru, jako například NK-1 receptoru.

Bylo popsáno (Life Sci., 67(9), 985-1001, 2000), že astrocyty exprimují funkční receptory pro četné neurotransmitery včetně substance P, která je důležitý stimul pro reaktivní astrocyty při vývoji CNS, infekci a poranění. V mozkových nádorech je prostřednictvím tachykininů přes NK-1 receptory spouštěno uvolňování rozpustných mediátorů a je zvyšována rychlost proliferace maligních gliových buněk pocházejících z astrocytů. Tudíž selektivní antagonisté NK-1 receptoru mohou být použitelní v terapeutickém přístupu k léčbě maligních gliomů, k léčbě rakoviny.

Bylo popsáno (Nature, Londýn, 405(6783), 180-183, 2000), že myši s genetickou poruchou NK-1 receptoru ztratí citlivost k prospěšným vlastnostem morfinu. Následkem toho antagonisté NK-1 receptoru mohou být použitelní v léčbě abstinenčních příznaků návykových drog, jako například opiátů a nikotinu, a při snižování jejich abusu/žádostivosti.

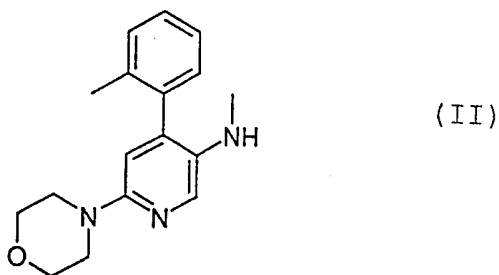
Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu je sloučenina podle vzorce I a její farmaceuticky přijatelné soli, příprava výše uvedené sloučeniny, léčiva obsahující tuto sloučeninu a jejich výroba, a také použití výše uvedené sloučeniny v kontrole nebo prevenci nemocí, obzvláště nemocí a poruch typu uvedeného výše nebo pro výrobu odpovídajících léčiv.

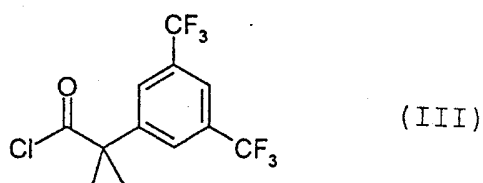
Nejvýhodnější indikace podle předkládaného vynálezu jsou ty, které zahrnují choroby centrálního nervového systému, například léčbu nebo prevenci určitých depresivních poruch, úzkosti nebo zvracení prostřednictvím podávání antagonisty NK-1 receptoru. Závažnější depresivní příhoda byla definována jako trvající po období alespoň dvou týdnů, během kterých po většinu dne a téměř každý den se vyskytuje buď depresivní nálada nebo ztráta zájmu nebo radosti při všech nebo téměř všech aktivitách.

Jak je zde popsáno, termín „farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli“ zahrnuje soli s anorganickými a organickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina dusičná, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina citronová, kyselina mravenčí, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina octová, kyselina jantarová, kyselina vinná, kyselina metansulfonová, kyselina p-toluensulfonová apod.

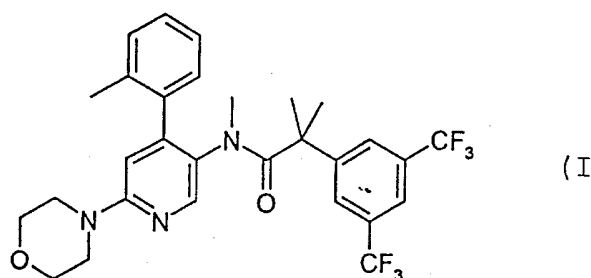
Předkládaná sloučenina podle vzorce I a její farmaceuticky přijatelné soli mohou být připraveny metodami v oboru známými, například postupem popsaným níže, tento postup zahrnuje a) reakci sloučeniny podle vzorce II



se sloučeninou podle vzorce III



na sloučeninu podle vzorce I



a,
je-li žádoucí, konverzi získané sloučeniny na farmaceuticky přijatelnou kyselou adiční sůl.

Podle postupu varianty a) je DIPEA (N-etyldiisopropylamin) přidáván ke směsi sloučeniny podle vzorce II a sloučeniny podle vzorce III v dichlormetanu a směs je míchána při teplotách mezi 35 až 40 °C. Požadovaná sloučenina podle vzorce I je získána po purifikaci s dobrým výtěžkem.

Tvorba soli je prováděna při teplotě místnosti v souladu s metodami, které jsou známy per se a které jsou každému odborníkovi dobře známe. Je možné vytvářet nejenom soli s anorganickými kyselinami, ale také soli s organickými kyselinami. Příklady těchto solí jsou hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, nitráty, citráty, acetáty, maleáty, sukcináty, metansulfonáty, p-toluensulfonáty apod.

Následující schémata 1 a 2 a příklad 1 popisují detailněji postupy pro přípravu sloučeniny podle vzorce I. Výchozí látky podle vzorců III, IV a VII jsou známé sloučeniny nebo mohou být připraveny podle metod v oboru známých.

Ve schématech byly použity následující zkratky:

PivCl	pivaloylchlorid
THF	tetrahydrofuran
TMEDA	N,N,N',N'-tetrametyletylendiamin
DIPEA	N-etyldiisopropylamin

IV $\xrightarrow[\text{THF/Et}_2\text{O}]{\text{PivCl/NEt}_3, 0^\circ\text{C až teplota místnosti}}$ V $\xrightarrow[2. \text{I}_2, -78^\circ\text{C}]{1. \text{BuLi, TMEDA}}$ VI $\xrightarrow[\text{Pd[P(Ph)}_3\text{]}_4]{\text{B(OH)}_2, \text{VII}}$ VIII $\xrightarrow{90^\circ\text{C}} \text{HCl}$ IX $\xrightarrow[2. \text{LiAlH}_4, 0^\circ\text{C}]{1. \text{HC(OMe)}_3, 130^\circ\text{C}}$ II $\xrightarrow{\text{DIPEA}}$ I

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound V:

Compound X (4-chloro-3-nitropyridine) reacts with compound XI (morpholine) in THF to form intermediate XII (4-(morpholin-2-yl)pyridine-3-nitrate).

Intermediate XII is then reduced using $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ and treated with $\text{PivCl}/\text{NEt}_3$ to yield compound V (4-(morpholin-2-yl)pyridine-3-tert-butylamide).

Jak bylo uvedeno výše, sloučenina podle vzorce I a její farmaceuticky použitelné adiční soli mají hodnotné farmakologické vlastnosti. Bylo zjištěno, že sloučenina podle předkládaného vynálezu je antagonist receptoru pro neurokinin-1 (NK-1, substance P).

Sloučenina podle vzorce I byla zkoumána v testech uvedených dále.

Afinita sloučeniny podle vzorce I k receptoru NK_1 byla hodnocena na lidských NK_1 receptorech v buňkách CHO infikovaných lidským NK_1 receptorem (s použitím virového expresního systému Semliki) a radioaktivně značena s [3H]substancí P (konečná koncentrace 0,6 nM). Vazebné testy byly prováděny v pufru HEPES (50mM, pH 7,4) obsahujícím BSA (0,04%), leupeptin (8 μ g/ml), $MnCl_2$ (3mM) a fosforamidon (2 μ M). Vazebné testy obsahovaly 250 μ l membránové suspenze ($1,2 \times 10^5$ buněk/testovací zkumavka), 0,125 μ l pufru pro vytěšňovací činidlo a 125 μ l [3H]substance P. Vytěšňovací křivky byly určovány s použitím alespoň sedmi koncentrací sloučeniny. Testovací zkumavky byly inkubovány 60 minut při teplotě místnosti, po uplynutí této doby byl obsah zkumavek rychle filtrován ve vakuu přes filtry GF/C, které byly předem namáčené 60 minut v PEI (0,3%) s promytím 2 x 2 ml pufrům HEPES (50mM, pH 7,4). Radioaktivita zadržená na filtrech byla měřena pomocí scintilačního počítače. Všechny testy byly prováděny ve trojím opakování v alespoň dvou samostatných pokusech.

Sloučenina podle vzorce I je silný a selektivní antagonist pro rekombinantní lidské receptory pro neurokinin₁ (NK_1) exprimované v buňkách CHO. Pro lidský NK_1 receptor má afinitu (pK_i) 9,0, selektivitu pro NK_1 receptor ve srovnání s receptory NK_2 a NK_3 větší než 2 řády a větší selektivitu ve srovnání s více než 50 jinými vazebnými místy, které byly hodnoceny.

Aktivita sloučeniny *in vitro* byla vyhodnocována studováním jejího účinku na influx Ca^{2+} indukovaný substancí P u buněk

CHO, které exprimují rekombinantní lidský NK₁ receptor. V těchto buňkách substance P způsobuje influx Ca²⁺ závislý na koncentraci, který může být měřen s použitím technologie FLIPR. Zvyšující se koncentrace 2-(3,5-bis-trifluormetylfenyl)-N-metyl-N-(6-morfolin-4-yl-4-o-tolylpyridin-3-yl)isobutyramidu způsobují posun doprava v křivce koncentrace-účinek pro substanci P. Vynesení těchto dat do Schildova grafu umožňuje výpočet afinity antagonisty (pA₂) pro tuto sloučeninu 8,9 (směrnice Schildovy regrese = 1,1). Tato data ukazují, že 2-(3,5-bis-trifluormetylfenyl)-N-metyl-N-(6-morfolin-4-yl-4-o-tolylpyridin-3-yl)isobutyramid je kompetitivní antagonist lidských rekombinantních NK₁ receptorů.

In vivo sloučenina podle vzorce I působí proti reakci klepání nohou vyvolané u pískomilů intracerebroventrikulárními (i.c.v.) injekcemi agonisty NK₁ receptoru. Dávka této sloučeniny vypočtená tak, aby inhibovala z 50 % reakci klepání nohou po perorálním podávání, byla 0,2 mg/kg. Byly také měřeny plazmatické hladiny nutné pro úplné zrušení této reakce a bylo zjištěno, že pro kompletní zabránění reakci klepání nohou je požadovaná celková plazmatická koncentrace 10 ng/ml. Tento antagonismus přetrvával celou řadu hodin a u tohoto modelu měl funkční poločas 8 hodin.

2-(3,5-bis-trifluormetylfenyl)-N-metyl-N-(6-morfolin-4-yl-4-o-tolylpyridin-3-yl)isobutyramid byl také testován jako antiemetikum u fretek. Zvracení bylo u fretek indukováno různými emetiky (apomorfin, morfin, Ipecacuanha, cisplatina a CuSO₄). Předběžné ošetření touto sloučeninou (0,3 mg/kg p.o.) 2 hodiny před podáním emetika kompletně zabránilo zvracení vyvolávanému všemi emetiky. U zvracení indukovaného apomorfinem byla konstruována křivka plná dávka-odpověď a byla vypočtena p.o. dávka ED₅₀ 0,1 mg/kg.

V modelu kinetózy u rejška (*Suncus murinus*) bylo zjištěno, že sloučenina měla p.o. dávku ED₅₀ 0,2 mg/kg.

Tudíž závěr je, že 2-(3,5-bis-trifluormetylfenyl)-N-metyl-N-(6-morfolin-4-yl-4-o-tolylpyridin-3-yl)isobutyramid je

silný antagonist NK₁ vyvolané reakce u pískomilů a s podobnou účinností zabraňuje zvracení u fretek a rejšků (*Suncus murinus*).

Na laboratorních potkanech a psech byly hodnoceny farmakokinetické parametry. U laboratorních potkanů měla sloučenina konečný poločas 23 hodiny, clearance 4 ml/min/kg, distribuční objem 8 l/kg, a perorální biologickou dostupnost 50 %. U psů měla molekula poločas 40 hodin, clearance 16 ml/min/kg, distribuční objem 22 l/kg, a perorální biologickou dostupnost 30-40 %.

Sloučenina podle vzorce I, a také její farmaceuticky použitelné kyselé adiční soli, mohou být použity jako léčiva, např. ve formě farmaceutických přípravků. Farmaceutické přípravky mohou být podávány perorálně, např. ve formě tablet, potažených tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatinových tobolek, roztoků, emulzí nebo suspenzí. Podávání se ale může také provádět rektálně, např. ve formě čípků nebo parenterálně, např. ve formě injekčních roztoků.

Sloučenina podle vzorce I a její farmaceuticky použitelné kyselé adiční soli mohou být zpracovány s farmaceuticky inertními, anorganickými nebo organickými excipienty pro tvorbu tablet, potažených tablet, dražé a tvrdých želatinových tobolek. Jako tyto excipienty mohou být použity např. pro tablety, dražé a tvrdé želatinové tobolky laktóza, kukuřičný škrob nebo jeho deriváty, talek, kyselina stearová nebo její soli apod.

Vhodné excipienty pro měkké želatinové tobolky jsou např. rostlinné oleje, vosky, tuky, polotuhé a tekuté polyoly apod.

Vhodné excipienty pro výrobu roztoků a sirupů jsou např. voda, polyoly, sacharóza, invertní sacharidy, glukóza apod.

Vhodné excipienty pro injekční roztoky jsou např. voda, alkoholy, polyoly, glycerol, rostlinné oleje apod.

Vhodné excipienty pro čípky jsou např. přírodní nebo ztužené oleje, vosky, tuky, polotekuté nebo tekuté polyoly apod.

Kromě toho mohou farmaceutické přípravky obsahovat konzervační činidla, rozpouštědla, stabilizátory, zvlhčovací činidla, emulgátory, sladidla, barviva, příchutě, soli pro úpravu osmotického tlaku, pufry, maskovací činidla nebo antioxidanty. Mohou také obsahovat ještě další terapeuticky hodnotné látky.

Dávkování může kolísat v širokých mezích a může být samozřejmě upraveno podle individuálních požadavků v každém konkrétním případě. Obecně v případě perorálního podávání je příhodná denní dávka sloučeniny podle vzorce I přibližně 10 až 1000 mg na osobu, ačkoliv je-li nutné, výše uvedený horní limit může být také překročen.

Následující příklad 1 ilustruje předkládaný vynález bez jeho omezení. Všechny teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

2-(3,5-bis-trifluormetylfenyl)-N-metyl-N-(6-morfolin-4-yl-4-*o*-tolylpyridin-3-yl)isobutyramid hydrochlorid (1:1,45)

a) 4-(5-nitro-2-pyridyl)morfolin (XII)

K roztoku 20 g (126 mmol) 2-chloro-5-nitropyridinu ve 150 ml tetrahydrofuranu bylo po kapkách přidáno 27 ml (315 mmol) morfolinu v průběhu 10 minut. Reakční směs byla vařena pod refluxem další dvě hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti bylo rozpouštědlo odstraněno ve vakuu a zbytek byl znovu rozpuštěn ve 200 ml etylacetátu. Organická fáze byla promyta 200 ml 1N roztoku hydrouhličitanu sodného, usušena (sulfát hořečnatý) a odpařena za vzniku 27,3 g (kvantitativních) sloučeniny uvedené v titulku jakožto žluté pevné látky. M.p. (teplota tání) 142-143 °C.

- b) 2,2-dimetyl-N-(6-morfolin-4-yl-pyridin-3-yl)-propionamid
(V)

K roztoku 27,3 g (126 mmol) 4-(5-nitro-2-pyridyl)morfolinu v 600 ml metanolu byly přidány 2,5 g 10% paladia na aktivním uhlí. Reakční směs byla hydrogenována (teplota místnosti až přibližně 45 °C, 0,1 Mpa (1 bar)), dokud nebylo odebráno teoretické množství vodíku (přibližně 3 hodiny). Katalyzátor byl odfiltrován a dvakrát promyt 100 ml dávkami metanolu. Filtrát byl odpařen ve vakuu za vzniku 22,6 g purpurového oleje, který se skládal z přibližně 95 % požadovaného anilinového derivátu podle analýzy chromatografií na tenké vrstvě.

Surový produkt byl rozpuštěn ve směsi 240 ml tetrahydrofuranu a 60 ml dietyléteru. Po ochlazení na 0 °C bylo přidáno 26 ml (189 mmol) triethylaminu v jedné dávce. Míchání pokračovalo, zatímco bylo po kapkách přidáno 23 g (189 mmol) pivaloylchloridu v průběhu 10 minut. Ledová lázeň byla odstraněna a reakční směs byla míchána jednu hodinu při teplotě místnosti. Pak bylo rozpouštědlo odstraněno ve vakuu a zbytek byl suspendován ve 200 ml 1N roztoku hydrouhličitanu sodného. Produkt byl třikrát extrahován 200 ml dávkami dichlormetanu, usušen (síran hořečnatý) a odpařen. Rekrytalizace pevného zbytku z etylacetátu/hexanu 1:8 poskytla 28,6 g (86 %) sloučeniny uvedené v titulku jako bílých krystalů.

MS m/e (%): 264 (M+H⁺, 100).

- c) N-(4-jodo-6-morfolin-4-yl-pyridin-3-yl)-2,2-dimetylpropionamid (VI)

Roztok 28,4 g (108 mmol) 2,2-dimetyl-N-(6-morfolin-4-yl-pyridin-3-yl)-propionamidu a 49 ml (324 mmol) N,N,N',N'-tetrametyletylendiaminu v argonové atmosféře v 600 ml

tetrahydrofuranu byl ochlazen na lázni ze suchého ledu na -78°C . Během 1 hodiny bylo po kapkách přidáno 202 ml (324 mmol) 1,6N roztoku n-butyllithia v hexanu. Reakční směs byla ponechána přes noc, aby se zahřála na -35°C . Po opětném ochlazení na -78°C bylo během 15 minut po kapkách přidáno 37 g (146 mmol) jódu rozpuštěného v 60 ml tetrahydrofuranu. Lázeň ze suchého ledu byla nahrazena ledovou lázní a byl přidán roztok 90 g (363 mmol) thiosulfátpentahydrátu sodného ve 250 ml vody během 10 minut, když teplota reakční směsi dosáhla 0°C . Pak bylo přidáno 1000 ml dietyléteru a organická vrstva byla oddělena. Vodná vrstva byla dvakrát extrahována 500 ml dichlormetanu a spojené organické vrstvy byly usušeny (sulfát hořečnatý) a odpařeny. Plamenná chromatografie poskytla 15,6 g (37 %) sloučeniny uvedené v titulku jako lehkého hnědého oleje, který krystalizoval při stání při teplotě místnosti.

MS m/e (%): 389 (M^+ , 71), 358 (25), 304 (43), 57 (100).

d) 2,2-dimetyl-N-(6-morfolin-4-yl-4-o-tolylpyridin-3-yl)-propionamid (VIII)

Směs 3,50 g (9,0 mmol) N-(4-jodo-6-morfolin-4-yl-pyridin-3-yl)-2,2-dimethylpropionamidu, 35 ml toluenu, 18 ml 2N roztoku uhličitanu sodného, 312 mg (0,27 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)paladia(0) a 1,34 g (9,9 mmol) kyseliny o-tolylborité byla zahřívána 12 hodin pod argonem v 80°C . Po ochlazení na teplotu místnosti byla vodná fáze oddělena a dvakrát promyta etylacetátem. Spojené organické vrstvy byly promyty 50 ml solanky, usušeny (síran sodný) a odpařeny. Purifikace plamennou chromatografií poskytla 3,23 g (kvantitativní) sloučeniny uvedené v titulku jako bílé pěny.

MS m/e (%): 354 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

e) 6-morfolin-4-yl-4-o-tolylpyridin-3-ylamin (IX)

Suspenze 2,93 g (8,28 mmol) 2,2-dimetyl-N-(6-morfolin-4-yl-4-o-tolylpyridin-3-yl)-propionamidu v 80 ml 3N roztoku kyseliny chlorovodíkové a 5 ml 1-propanolu byla zahřívána na 90-95 °C přes noc. Reakční směs byla ochlazena na teplotu místnosti, promyta třemi 20 ml dávkami dietyléteru a filtrována přes celit. Filtrát byl naředěn 20 ml vody a pH bylo upraveno na 7 až 8 přidáním 28% roztoku hydroxidu sodného za chlazení na ledu. Produkt byl extrahován čtyřmi 100 ml dávkami dichlormetanu. Spojené organické vrstvy byly promyty 50 ml solanky, usušeny (sulfát hořečnatý) a odpařeny za vzniku 2,31 g (kvantitativních) sloučeniny uvedené v titulku jako bílé pěny.

MS m/e (%): 269 (M^+ , 100).

f) metyl-(6-morfolin-4-yl-4-o-tolylpyridin-3-yl)-amin (II)

Roztok 2,24 g (8,3 mmol) 6-morfolin-4-yl-4-o-tolylpyridin-3-ylaminu v 17 ml trimetylorctoformiátu a 3 kapkách kyseliny trifluoroctové byl zahříván 2 hodiny ve 130 °C. Reakční směs byla odpařena a sušena ve vakuu 30 minut. Zbylý olej byl rozpuštěn v 5 ml tetrahydrofuranu a byl po kapkách přidáván za chlazení na ledu k 630 mg (16,6 mmol) hydrid lithium-aluminia ve 20 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs byla míchána jednu hodinu při teplotě místnosti, ochlazena opět na 0 °C a acidifikována (pH 1 až 2) přidáním 28% roztoku kyseliny chlorovodíkové. Po míchání 5 minut byl přidán 28% roztok hydroxidu sodného, aby bylo dosaženo pH 10. Roztok byl filtrován přes celit, odpařen a purifikován plamennou chromatografií za vzniku 1,56 g (66 %) sloučeniny uvedené v titulku jako bílé pěny.

MS m/e (%): 283 (M^+ , 100).

g) 2-(3,5-bis-trifluormetylfenyl)-N-metyl-N-(6-morfolin-4-yl-4-o-tolylpyridin-3-yl)isobutyramid (I)

Roztok 1,46 g (5,15 mmol) metyl-(6-morfolin-4-yl-4-o-tolylpyridin-3-yl)-aminu a 1,32 ml (7,73 mmol) N-etyldiisopropylaminu v 15 ml dichlormetanu byl chlazen v ledové lázni a po kapkách bylo přidáno 1,8 g (5,67 mmol) 2-(3,5-bis-trifluormetylfenyl)-2-metyl-propionylchloridu. Reakční směs byla zahřívána 3 hodiny na 35 až 40 °C, ochlazená opět na teplotu místnosti a byly míchány s 25 ml saturovaného roztoku hydrouhličitanu sodného. Organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována dichlormetanem. Spojené organické vrstvy byly usušeny (sulfát hořečnatý) a odpařeny. Zbytek byl purifikován plamennou chromatografií za vzniku 2,9 g (kvantitativních) sloučeniny uvedené v titulku jako bílých krystalů. M.p. (teplota tání) 131-132 °C.

h) 2-(3,5-bis-trifluormetylfenyl)-N-metyl-N-(6-morfolin-4-yl-4-o-tolylpyridin-3-yl)isobutyramid hydrochlorid (1:1,45)

K roztoku 2,9 g (5,13 mmol) 2-(3,5-bis-trifluormetylfenyl)-N-metyl-N-(6-morfolin-4-yl-4-o-tolylpyridin-3-yl)isobutyramidu v 50 ml dietyléteru byly přidány za chlazení na ledu 2,8 ml roztoku 3N kyseliny chlorovodíkové v dietyléteru. Po míchání 15 minut v 0 °C, byla suspenze odpařena do sucha, resuspendována ve 100 ml dietyléteru, filtrována a usušena ve vakuu za vzniku 2,82 g (89 %) sloučeniny uvedené v titulku jako bílých krystalů.

MS m/e (%): 566 ($M+H^+$, 100), ($M+Na^+$, 11).

Příklad A

Tablety následujícího přípravku jsou vyráběny obvyklým způsobem:

	mg/tableta
Aktivní látka	5
Laktóza	45
Kukuřičný škrob	15
Mikrokryсталická celulóza	34
Stearát hořečnatý	1
Hmotnost tablety	100

Příklad B

Tobolky následujícího přípravku jsou vyráběny:

	mg/tobolka
Aktivní látka	10
Laktóza	155
Kukuřičný škrob	30
Talek	5
Hmotnost tobolky při plnění	200

Nejdříve jsou aktivní látka, laktóza a kukuřičný škrob smíchány v mixéru, a pak ve stroji k rozmělnění. Směs je vrácena do mixéru, je k ní přidán talek a důkladně zamíchán. Směs je pak strojem plněna do tvrdých želatinových tobolek.

Příklad C

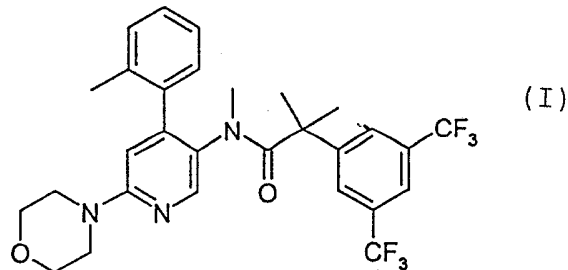
Čípky následujícího přípravku jsou vyráběny:

	mg/čípek
Aktivní látka	15
Hmota pro čípky	1285
Celkem	1300

Hmota pro čípky je rozpuštěna ve skleněné nebo kovové nádobě, důkladně promíchána a ochlazená na 45 °C. Poté je k této hmotě přidána aktivní látka ve formě jemného prášku a míchána, dokud není kompletně rozptýlena. Směs je nalita do čípkových forem vhodné velikosti, ponechána vychladnout, čípky jsou pak vyňaty z forem a jednotlivě baleny do voskovaného papíru nebo kovové fólie.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina podle vzorce I



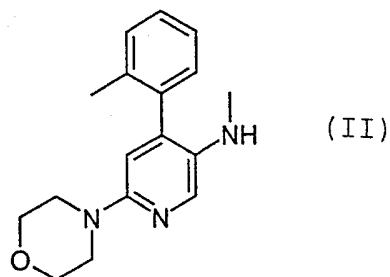
2. Sloučenina podle nároku 1, která je ~~je~~ 2-(3,5-bis-trifluormetylfenyl)-N-metyl-N-(6-morfolin-4-yl-4-o-tolyl-pyridin-3-yl)isobutyramid.

3. Léčivo v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároků 1 a 2 a farmaceuticky přijatelné excipienty.

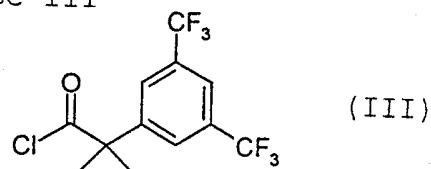
4. Léčivo podle nároku 3 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je pro léčení nemocí se vztahem k NK-1 receptoru.

5. Způsob přípravy sloučeniny podle vzorce I, jak je definována v nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje kroky

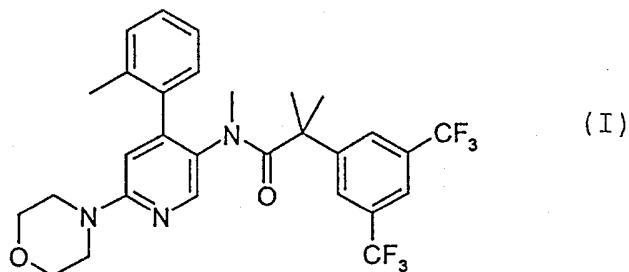
a) reakci sloučeniny podle vzorce II



se sloučeninou podle vzorce III



na sloučeninu podle vzorce I



- a,
- je-li žádoucí, konverzi získané sloučeniny na farmaceuticky přijatelnou kyselou adiční sůl.
6. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 a 2 připravená způsobem podle nároku 5 nebo způsobem analogickým.
7. Použití sloučeniny podle vzorce I pro léčení nemocí.
8. Použití sloučeniny podle vzorce I podle nároku 7 pro léčení nemocí se vztahem k NK-1 receptoru.
9. Použití sloučeniny podle vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 a 2 pro výrobu léčiv pro léčení nemocí se vztahem k NK-1 receptoru.
10. Použití sloučeniny podle vzorce I podle nároku 9 pro výrobu léčiv pro léčení deprese, úzkosti nebo zvracení.
11. Vynález tak, jak je popsán v předcházejícím popisu.