



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

# UIBM

<b>DOMANDA NUMERO</b>	<b>102000900892274</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>29/11/2000</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>29/05/2002</b>

<b>Priorità</b>	99123685.2
<b>Nazione Priorità</b>	ES
<b>Data Deposito Priorità</b>	

<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
C	07	D		
<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
A	61	K		

Titolo

2-(3, 5-BIS-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-N-METIL-N- (6-MORFOLIN-4-IL-4-0-TOLIL-PIRIDIN-3-IL) -ISOBUTIRRAMMIDE.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE INDUSTRIALE

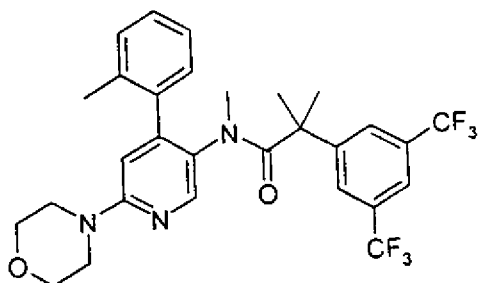
a nome: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

di nazionalità: svizzera

con sede in: BASILEA (Svizzera)

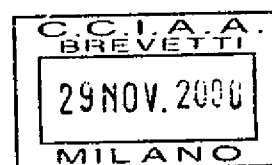
MI 2000A002575

-----  
La presente invenzione riguarda il composto di formula



e riguarda suoi sali di addizione con acidi farmaceuticamente accettabili.

Il composto di formula I e suoi sali sono caratterizzati da importanti proprietà terapeutiche. Si è trovato che il composto della presente invenzione è un antagonista molto selettivo del recettore della Neurochinina 1 (NK-1, sostanza P). La sostanza P è un undecapeptide che si trova in natura, che appartiene alla famiglia di peptidi delle tachichinine, queste ultime essendo così denominate a causa della loro rapida azione di contrazione sul tessuto della muscolatura



liscia extravascolare.

Il recettore per la sostanza P è un membro della superfamiglia di recettori collegati con la proteina G.

Il recettore neuropeptide per la sostanza P (NK-1, è ampiamente distribuito nel sistema nervoso dei mammiferi (in particolare nel cervello e nei gangli spinali), nel sistema circolatorio e nei tessuti periferici (in particolare il duodeno e il digiuno) e sono coinvolti nella regolazione di numerosi e diversi procedimenti biologici.

Le azioni centrali e periferiche della sostanza P tachichinina di mammiferi sono state associate con numerose condizioni infiammatorie, ivi comprese emicrania, artrite reumatoide, asma e malattie infiammatorie dell'intestino, e anche come mediazione del riflesso emetico e modulazione di disturbi del sistema nervoso centrale (CNS) come il morbo di Parkinson (Neurosci. Res., 1996, 7, 187-214), ansietà (Can. J. Phys., 1997, 75, 612-621) e dalla depressione (Science, 1998, 281, 1640-1645).

L'evidenza dell'utilità di antagonisti dei recettori della tachichinina in dolori, mal di testa, specialmente emicrania, morbo di Alzheimer, sclerosi multipla, attenuazione dell'astinenza da morfina,

alterazioni cardiovascolari, edemi, per esempio edemi provocati da danni termici, malattie infiammatorie croniche, per esempio artrite reumatoide, asma/ipertattività bronchiale e altre malattie respiratorie, ivi comprese la rinite allergica, malattie infiammatorie dell'intestino, ivi compresa la colite ulcerativa e il morbo di Crohn, danni oculari e malattie infiammatorie degli occhi, è stata descritta in una rassegna in "Tachykinin Receptor and Tachykinin Receptor Antagonists", J. Auton. Pharmacol., 13, 23-93, 1993.

Inoltre, gli antagonisti del recettore della Neurochinina 1 vengono sviluppati per il trattamento di numerose malattie fisiologiche associate con un eccesso o uno squilibrio della tachichinina, in particolare della sostanza P. Tra gli esempi di condizioni nelle quali la sostanza P è stata implicata, sono comprese malattie del sistema nervoso centrale, per esempio ansia, depressione e psicosi (WO 95/16679, WO 95/18124 e WO 95/23798).

Gli antagonisti dei recettori della Neurochina-1 sono inoltre utili per il trattamento di malattie del movimento e per il trattamento del vomito provocato.

Inoltre, in The New England Journal of Medicine, Vol. 340, No. 3, 190-195, 1999, è stata descritta la diminuzione della emesi provocata da cisplatina mediante un antagonista del recettore della Neurochinina-1 selettivo.

L'utilità di antagonisti del recettore della Neurochinina 1 per il trattamento di certe forme di incontinenza urinaria è descritta ulteriormente in Neuropeptides, 32(1), 1-49, (1998) ed Eur. J. Pharmacol., 383(3), 297-303, (1999).

Inoltre, US 5.972.938 descrive un metodo per il trattamento di una malattia psicoimmunologica oppure psicosomatica mediante somministrazione di un recettore della tachichinina, per esempio l'antagonista del recettore NK-1.

Life Sci., (2000), 67(9), 985-1001 descrive che astrociti esprimono recettori funzionali nei confronti di numerosi neurotrasmettitori, ivi compresa la sostanza P, che è un importante stimolo per astrociti reattivi nello sviluppo del sistema nervoso centrale, nelle infezioni e in altri tipi di disturbi. In tumori del cervello, cellule maligne della glia che si originano da astrociti vengono attivate da tachichinine tramite recettori NK-1 per liberare mediatori solubili e fare aumentare il grado di

proliferazione. Pertanto, gli antagonisti dei recettori NK-1 selettivi possono essere utili come approccio terapeutico per trattare gliomi maligni nel trattamento del cancro.

In Nature (Londra) (200), 405(6783), 180-183 viene descritto che topi con una distruzione genetica del recettore NK-1 presentano una perdita delle proprietà di compensazione della morfina. Di conseguenza, gli antagonisti dei recettori NK-1 possono essere utili nel trattamento di sintomi di astinenza da farmaci additivi, per esempio oppiacei e nicotina e la riduzione del loro abuso/desiderio.

Oggetti della presente invenzione sono il composto di formula I e suoi sali farmaceuticamente accettabili, la preparazione del composto indicato sopra, farmaci contenenti questo composto e loro fabbricazione e anche l'impiego del composto indicato sopra nel controllo oppure nella prevenzione di malattie, in particolare malattie e disturbi del tipo riferito precedentemente oppure nella produzione di corrispondenti farmaci.

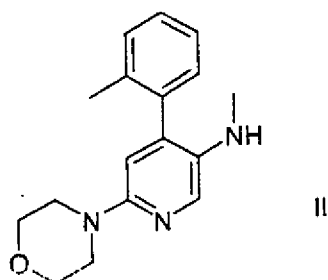
Le indicazioni le più preferite secondo la presente invenzione, sono quelle che comprendono disturbi del

sistema nervoso centrale, per esempio il trattamento oppure la prevenzione di certi disturbi di depressione, ansia oppure emesi mediante somministrazione dell'antagonista del recettore NK-1. Un episodio di depressione grave è stato definito come un periodo di almeno due settimane durante il quale, per la massima parte della giornata e quasi ogni giorno, si ha un umore depresso oppure la perdita di interesse oppure di piacere in tutte le attività oppure quasi in tutte le attività.

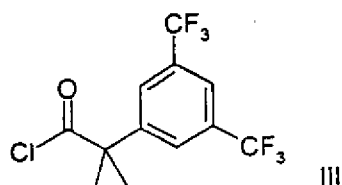
Come qui descritto, il termine "sali di addizione con acidi farmaceuticamente accettabili" comprende sali con acidi inorganici e organici, come acido cloridrico, acido nitrico, acido solforico, acido fosforico, acido citrico, acido formico, acido fumarico, acido maleico, acido acetico, acido succinico, acido tartarico, acido metansolfonico, acido p-toluensolfonico e simili.

Il composto della presente invenzione di formula I e suoi sali farmaceuticamente accettabili, possono venire preparati mediante metodi noti nel settore, per esempio mediante il procedimento descritto qui di seguito, il quale procedimento consiste nel:

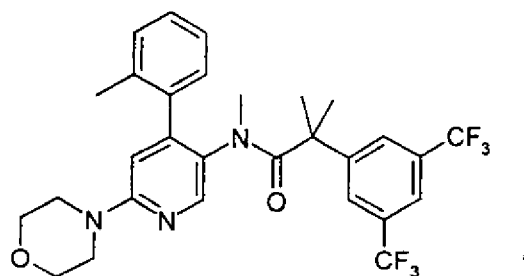
a) fare reagire il composto di formula



con il composto di formula



ottenendo il composto di formula



e,

se si desidera, trasformare il composto ottenuto in un suo sale di addizione con un acido farmaceuticamente accettabile.

Secondo la variante di procedimento a) si aggiunge DIPEA (N-etildiiisopropilammina) ad una miscela del



composto di formula II e del composto di formula, III in diclorometano, e si sottopone ad agitazione la miscela ad una temperatura compresa tra 35°C e 40°C. Il composto di formula I desiderato viene ottenuto dopo purificazione con buone rese.

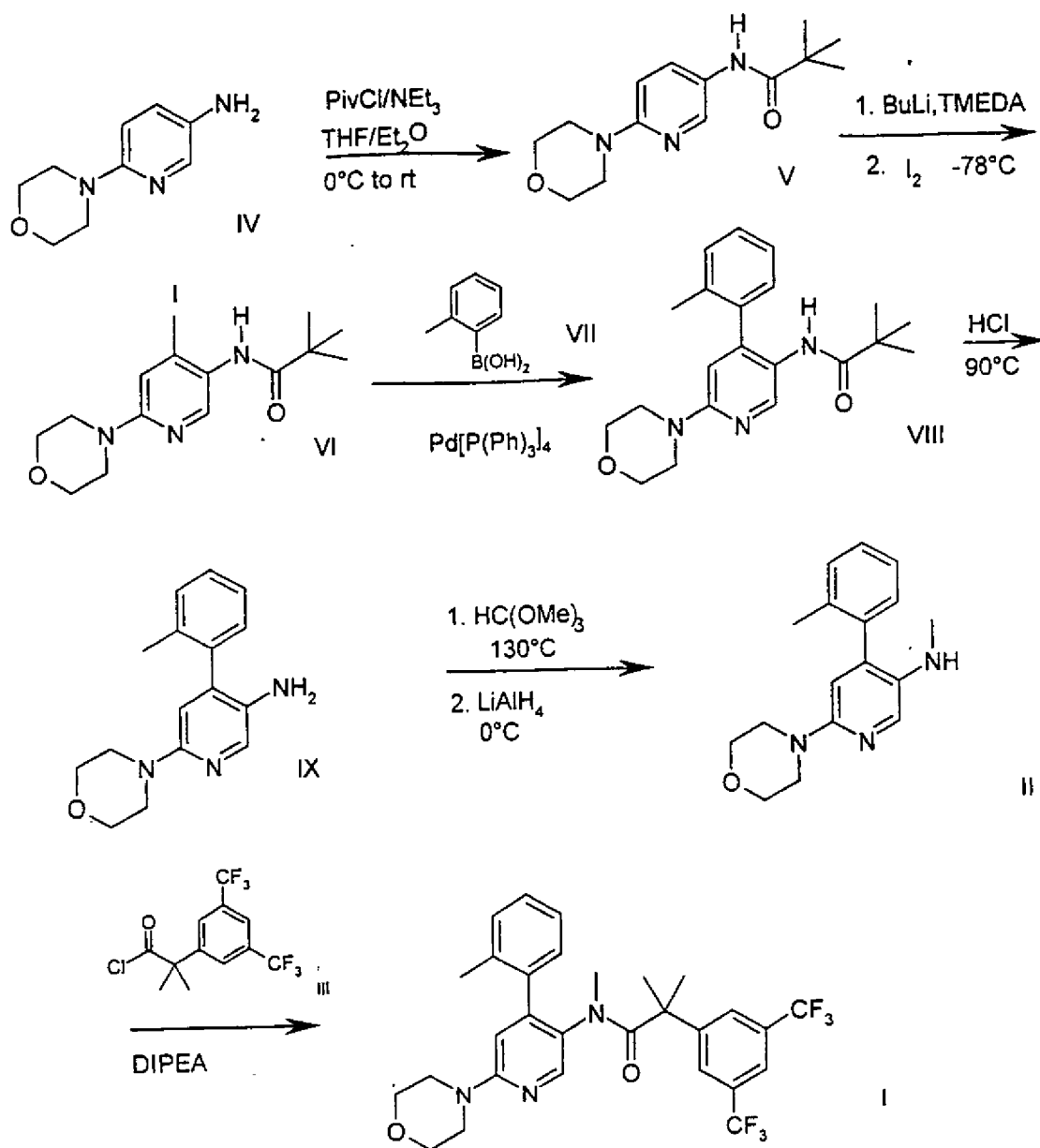
La formazione del sale viene effettuata a temperatura ambiente secondo metodi che sono di per sè noti e che sono usuali per coloro che sono esperti nel settore. Sono possibili non soltanto sali con acidi inorganici, ma anche sali con acidi organici. Esempi di tali sali sono cloridrati, bromidrati, solfati, nitrati, citrati, acetati, maleati, succinati, metansolfonati, p-toluensolfonati e simili.

Gli schemi 1 e 2 che seguono e l'Esempio 1 descrivono i procedimenti per la preparazione del composto di formula I più dettagliatamente. Le sostanze di partenza di formule III, IV e VII sono composti noti oppure possono venire preparati secondo metodi noti nel settore.

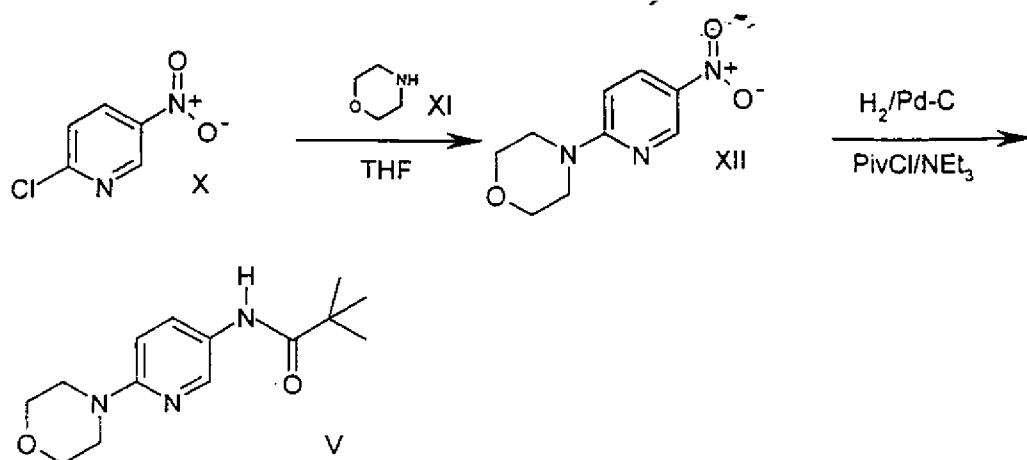
Negli schemi, si sono adottate le seguenti abbreviazioni:

PivCl	pivaloilcloruro
THF	tetraidrofurano
TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiletilendiammina
DIPEA	N-etildiisopropilammina

Scheme 1



Scheme 2



Come precedentemente indicato, il composto di formula I e suoi sali di addizione farmaceuticamente impiegabili possiedono importanti proprietà farmacologiche. Si è trovato che il composto della presente invenzione è un antagonista del recettore della Neurochinina 1 (NK-1, sostanza P).

Il composto di formula I è stato esaminato secondo le prove riportate qui di seguito.

L'affinità del composto di formula I per il recettore NK<sub>1</sub> è stata valutata nel caso di recettori NK<sub>1</sub> umani in cellule CHO infettate con il recettore NK<sub>1</sub> umano (usando il sistema di espressione di virus Semliki), e radiomarcato con [<sup>3</sup>H] sostanza P (concentrazione finale 0,6 nM). Si sono effettuate prove di legame in tampone HEPES (50 mM, pH 7,4) contenente BSA (0,04%), leupeptina (8 µg/ml), MnCl<sub>2</sub> (3 mM) e fosforamidone (2 µM). I saggi di legame erano costituiti da 250 µl di una sospensione di membrane (1,25 x 10<sup>5</sup> cellule/tubo da saggio), 0,125 µl di sostanza-tampone di agente di spostamento e 125 µl di sostanza P [<sup>3</sup>H]. Le curve di spostamento sono state determinate con almeno sette concentrazioni del composto. I tubi da saggio sono stati sottoposti ad incubazione per 60 minuti a temperatura ambiente, e dopo questo tempo il contenuto del tubo da saggio è

stato rapidamente filtrato sotto vuoto, attraverso filtri GF/C preventivamente impregnati per 60 minuti con PEI (0,3%) con 2 x 2 ml di lavaggi con tampone HEPES (50 mM, pH 7,4). La radioattività trattenuta sui filtri è stata misurata mediante conta effettuata mediante scintillazione. Tutte le prove sono state effettuate in triplo in almeno 2 esperimenti separati.

Il composto di formula I è un antagonista potente e selettivo in corrispondenza dei recettori della Neurochinina 1 (NK<sub>1</sub>) umana ricombinante espressa in cellule CHO. Esso ha un'affinità (pK<sub>i</sub>) di 9,0 per il recettore di NK<sub>1</sub> umano di oltre 2 ordini di grandezza di selettività per il recettore di NK<sub>1</sub> in confronto ai recettori di NK<sub>2</sub> e NK<sub>3</sub>, e in confronto ad oltre 50 altri siti di legame che sono stati valutati.

L'attività *in vitro* è stata esaminata studiando i suoi effetti sull'afflusso di Ca<sup>2+</sup> indotto dalla sostanza P di cellule di CHO che esprimono il recettore di NK<sub>1</sub> umano ricombinante. In queste cellule, la sostanza P provoca un afflusso di Ca<sup>2+</sup> dipendente dalla concentrazione, che può venire misurato usando la tecnologia FLIPR. Concentrazioni crescenti di 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-

isobutirrammide provocano uno spostamento verso destra nella curva degli effetti di concentrazione della sostanza P. L'espressione di questi dati su un diagramma di Schild consente il calcolo dell'affinità antagonista ( $pA_2$ ) per questo composto di 8,9 (pendenza della regressione di Schild = 1,1). Questi dati indicano che la 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutirrammide è un antagonista competitivo a livello di recettori della  $NK_1$  ricombinante umana.

*In vivo*, il composto di formula I antagonizza un comportamento di "foot-tapping" provocato in gerbilli con iniezioni intracerebroventricolari (i.c.v.) di un agonista del recettore della  $NK_1$ . La dose per questo composto calcolata per inibire 50% del comportamento foot-tapping dopo somministrazione orale era 0,2 mg/kg. I livelli di plasma richiesti per antagonizzare completamente questo comportamento sono stati misurati anch'essi e si è trovato che è necessaria una concentrazione totale del plasma di 10 ng/ml per bloccare completamente il comportamento di foot-tapping. Questo antagonismo persisteva per un certo numero di ore e aveva una semivita funzionale di 8 ore in questo modello.

La 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-

morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutirrammide è stata anch'essa esaminata come agente antiemetico in Ferets. La emesi è stata indotta in Ferets mediante diversi emetogeni (apomorfina, morfina, ipecacuanha, cisplatino e  $\text{CuSO}_4$ ). Un pretrattamento con questo composto (0,3 mg/kg, p.o.) 2 ore prima dell'emetigene, ha completamente bloccato l'emesi provocata da tutti gli emetogeni. Una curva completa dose-risposta è stata costruita contro una emesi indotta da apomorfina e si è calcolato una dose  $\text{ED}_{50}$  di 0,1 mg/kg, p.o.

In un modello di malattia del movimento nel *suncus murinus*, si è trovato che il composto aveva un valore di  $\text{ED}_{50}$  di 0,2 mg/kg, p.o.

Pertanto, in conclusione, la 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutirrammide è un potente antagonista di comportamenti indotti da  $\text{NK}_1$  in gerbilli e blocca la emesi in Ferets e in *suncus murinus* con potenza simile.

I parametri farmacocinetici sono stati valutati in ratti e in cani. In ratti, il composto ha una semivita terminale di 23 ore, una clearance di 4 ml/minuto/kg, un volume di distribuzione di 8 l/kg e una biodisponibilità orale di 50%. In cani, la

molecola aveva una semivita di 40 ore, una clearance di 16 ml/minuto/kg, un volume di distribuzione di 22 l/kg e una biodisponibilità orale di 30-40%.

Il composto di formula I e anche suoi sali di addizione con acidi farmaceuticamente usabili, possono venire usati come farmaci, per esempio sotto forma di preparati farmaceutici. I preparati farmaceutici possono venire somministrati per via orale, per esempio sotto forma di compresse, compresse rivestite, confetti, capsule di gelatina dura e capsule di gelatina morbida, soluzioni, emulsioni oppure sospensioni. Tuttavia, la somministrazione può anche venire effettuata per via rettale, per esempio sotto forma di supposte, oppure per via parenterale, per esempio sotto forma di soluzioni iniettabili.

Il composto di formula I e suoi sali di addizione con acidi farmaceuticamente usabili, possono venire trattati con eccipienti inorganici oppure organici farmaceuticamente inerti, per la produzione di compresse, compresse rivestite, confetti e capsule di gelatina rigida. Lattosio, amido di mais oppure suoi derivati, talco, acido stearico oppure suoi sali, ecc., possono venire usati come tali eccipienti, per esempio per compresse, confetti e capsule di gelatina rigida.

Eccipienti adatti per capsule di gelatina morbida sono, per esempio, olii vegetali, cere, grassi, poliolli semisolidi e poliolli liquidi, ecc.

Adatti eccipienti per la preparazione di soluzioni e sciroppi sono, per esempio, acqua, poliolli, saccarosio, zucchero invertito, glucosio, ecc.

Adatti eccipienti per soluzioni iniettabili sono, per esempio, acqua, alcoolli, poliolli, glicerolo, olii vegetali, ecc.

Adatti eccipienti per supposte sono, per esempio, olii naturali oppure olii induriti, cere, grassi, poliolli semiliquidi oppure poliolli liquidi, ecc.

Inoltre, i preparati farmaceutici possono contenere agenti di conservazione, solubilizzanti, stabilizzanti, agenti bagnanti, emulsionanti, dolcificanti, coloranti, aromatizzanti, sali per fare variare la pressione osmotica, sostanze-tampone, sostanze con effetto di mascherazione oppure antiossidanti. Essi possono anche contenere altre sostanze terapeuticamente importanti.

Il dosaggio può variare entro ampi limiti e, naturalmente, verrà adattato ai requisiti individuali in ciascun caso particolare. In generale, nel caso di una somministrazione orale, un dosaggio giornaliero



di circa 10-1000 mg per persona del composto di formula I dovrebbe essere opportuno, sebbene il limite superiore di cui sopra possa anche venire superato, se necessario.

L'Esempio 1 che segue illustra la presente invenzione senza limitarla. Tutte le temperature sono indicate in gradi Celsius.

#### Esempio 1

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutirrammide cloridrato (1:1,45)

a) 4-(5-Nitro-2-piridil)-morfolina (XII)

Ad una soluzione di 20 g (126 mmoli) di 2-cloro-5-nitropiridina in 150 ml di tetraidrofurano si sono aggiunti, goccia a goccia, 27 ml (315 mmoli) di morfolina nel corso di 10 minuti. La miscela di reazione è stata posta sotto riflusso ancora per 2 ore. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, il solvente è stato allontanato sotto vuoto e il residuo è stato nuovamente sciolto in 200 ml di acetato d'etile. La fase organica è stata lavata con 200 ml di soluzione di bicarbonato di sodio 1 N, è stata anidrificata (solfato di magnesio), ed è stata evaporata, ottenendo così 27,3 g (resa quantitativa) del composto del titolo sotto forma di un solido giallo. P.f. 142-143°C.

b) 2,2-Dimetil-N-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionammide (V)

Ad una soluzione di 27,3 g (126 mmoli) di 4-(5-nitro-2-piridil)-morfolina in 600 ml di metanolo si sono aggiunti 2,5 g di 10% di palladio su carbone attivo. La miscela di reazione è stata idrogenata (temperatura ambiente fino a circa 45°C, 1 bar) fino a che la quantità teorica di idrogeno è stata assorbita (circa 3 ore). Il catalizzatore è stato filtrato ed è stato lavato due volte con porzioni da 100 ml di metanolo. Il filtrato è stato evaporato sotto vuoto, ottenendo 22,6 g di un olio di colore porpora, che era costituito per circa il 95% dal derivato dell'anilina desiderato secondo l'analisi mediante cromatografia in strato sottile.

Il prodotto grezzo è stato sciolto in una miscela di 240 ml di tetraidrofurano e 60 ml di dietilere. Dopo raffreddamento a 0°C, si sono aggiunti 26 ml (189 mmoli) di trietilammina in un'unica porzione. Si è continuata l'agitazione aggiungendo, goccia a goccia, 23 g (189 mmoli) di pivaloilcloruro entro un periodo di 10 minuti. Il bagno di ghiaccio è stato rimosso e la miscela di reazione è stata sottoposta ad agitazione per 1 ora a temperatura ambiente. Quindi, il solvente è stato allontanato sotto vuoto e il residuo è stato

posto in sospensione in 200 ml di soluzione di bicarbonato di sodio 1 N. Il prodotto è stato estratto tre volte con porzioni da 200 ml di diclorometano, è stato anidrificato (solfato di sodio), ed è stato evaporato. Effettuando la ricristallizzazione del residuo solido da etilacetato/esano 1:8, si sono ottenuti 28,6 g (86%) del composto del titolo sotto forma di cristalli bianchi.

MS m/e (%): 264 ( $M+H^+$ , 100).

c) N-(4-Iodo-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2,2-dimetil-propionammide (VI)

Una soluzione di 28,4 g (108 mmoli) di 2,2-dimetil-N-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-propionammide e di 49 ml (324 mmoli) di N,N,N',N'-tetrametiletilendiammina sotto argon in 600 ml di tetraidrofurano è stata raffreddata in un bagno di ghiaccio secco fino a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Entro 1 ora, si sono aggiunti, goccia a goccia, 202 ml (324 mmoli) di una soluzione di n-butililitio 1,6 N in esano. Si è lasciata riscaldare la miscela di reazione fino a  $-35^{\circ}\text{C}$  durante la notte. Dopo raffreddamento nuovamente a  $-78^{\circ}\text{C}$ , 37 g (146 mmoli) di iodio sciolti in 60 ml di tetraidrofurano sono stati aggiunti, goccia a goccia, durante 15 minuti. Il bagno a ghiaccio secco è stato sostituito con un bagno contenente ghiaccio e si è aggiunta una soluzione di

90 g (363 mmoli) di tiosolfato di sodio pentaidrato in 250 ml di acqua entro 10 minuti, quando la temperatura della miscela di reazione ha raggiunto 0°C. Quindi, si sono aggiunti 1000 ml di dietiletere e si è separato lo strato organico. Lo strato acquoso è stato estratto due volte con 500 ml di diclorometano e gli strati organici riuniti sono stati anidrificati (solfato di magnesio), e sono stati evaporati. Una cromatografia rapida ha dato 15,6 g (37%) del composto del titolo sotto forma di un olio bruno chiaro, che è cristallizzato quando è stato lasciato a sé a temperatura ambiente.

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

d) 2,2-Dimetil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-propionammide (VIII)

Una miscela di 3,50 g (9,0 mmoli) di N-(4-iodo-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2,2-dimetil-propionammide, 35 ml di toluene, 18 ml di soluzione di carbonato di sodio 2 N, 312 mg (0,27 mmoli) di tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) e 1,34 g (9,9 mmoli) di acido o-tolilboronico è stata riscaldata sotto argon a 80°C per 12 ore. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la fase acquosa è stata separata ed è stata lavata due volte con etilacetato. Gli strati organici riuniti sono stati lavati con 50 ml di soluzione salina, sono

stati anidrificati (solfato di sodio), e sono stati evaporati. La purificazione mediante cromatografia rapida ha dato 3,23 g (resa quantitativa) del composto sotto forma di una schiuma bianca.

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

e) 6-Morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-ilammina (IX)

Una sospensione di 2,93 g (8,28 mmoli) di 2,2-dimetil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-propionammide in 80 ml di soluzione di acido cloridrico 3 N e 5 ml di 1-propanolo è stata riscaldata a 90-95°C durante la notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, è stata lavata con tre porzioni da 20 ml di dietiletere ed è stata filtrata su celite. Il filtrato è stato diluito con 20 ml di acqua ed è stato regolato a pH 7-8 mediante aggiunta di soluzione di idrossido di sodio al 28% raffreddando con ghiaccio. Il prodotto è stato estratto con quattro porzioni da 100 ml di diclorometano. Gli strati organici riuniti sono stati lavati con 50 ml di soluzione salina, sono stati anidrificati (solfato di magnesio), e sono stati evaporati, ottenendo così 2,31 g (resa quantitativa) del composto del titolo sotto forma di una schiuma bianca.

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

f) Metil-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-ammina (II) ,

Una soluzione di 2,24 g (8,3 mmoli) di 6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-ilammina in 17 ml di trimetilortoformiato e 3 gocce di acido trifluoroacetico è stata riscaldata per 2 ore a 130°C. La miscela di reazione è stata evaporata ed è stata essiccata sotto vuoto per 30 minuti. Il residuo oleoso è stato sciolto in 5 ml di tetraidrofurano ed è stato aggiunto, goccia a goccia, sotto raffreddamento con ghiaccio, a 630 mg (16,6 mmoli) di idruro di litioalluminio in 20 ml di tetraidrofurano. La miscela di reazione è stata sottoposta ad agitazione per 1 ora a temperatura ambiente, è stata nuovamente raffreddata a 0°C ed è stata acidificata (pH 1-2) mediante aggiunta di soluzione di acido cloridrico al 28%. Dopo agitazione per 5 minuti, si è aggiunta una soluzione di idrossido di sodio al 28% per raggiungere un pH 10. La soluzione è stata filtrata su celite, è stata evaporata ed è stata purificata mediante cromatografia rapida, ottenendo 1,56 g (66%) del composto del titolo sotto forma di una schiuma bianca.

MS m/e (%): 283 (M<sup>+</sup>, 100).

g) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutirrammide (I)

Una soluzione di 1,46 g (5,15 mmoli) di metil-

(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-ammina. e 1,32 ml (7,73 mmoli) di N-etildiisopropilammina in 15 ml di diclorometano è stata raffreddata in un bagno di ghiaccio e si sono aggiunti, goccia a goccia, 1,8 g (5,67 mmoli) di 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metilpropionilcloruro. La miscela di reazione è stata riscaldata a 35-40°C per 3 ore, è stata raffreddata nuovamente a temperatura ambiente ed è stata sottoposta ad agitazione con 25 ml di soluzione satura di bicarbonato di sodio. Lo strato organico è stato separato e la fase acquosa è stata estratta con diclorometano. Gli strati organici riuniti sono stati anidrificati (solfato di magnesio), e sono stati evaporati. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia rapida, ottenendo 2,9 g (resa quantitativa) del composto del titolo sotto forma di cristalli bianchi. P.f. 131-132°C.

h) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutirrammide cloridrato (1:1,45)

Ad una soluzione di 2,9 g (5,13 mmoli) di 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutirrammide in 50 ml di dietiletere si sono aggiunti, raffreddando con ghiaccio, 2,8 ml di soluzione di acido cloridrico 3 N in dietiletere. Dopo agitazione per 15 minuti a 0°C, la sospensione è

stata evaporata a secco, è stata nuovamente posta in sospensione in 100 ml di dietiletere, è stata filtrata ed essiccata sotto vuoto, ottenendo così 2,82 g (89%) del composto del titolo sotto forma di cristalli bianchi.  
MS m/e (%): 566 (M+H<sup>+</sup>, 100), 588 (M+Na<sup>+</sup>, 11).

#### Esempio A

Si sono preparate compresse aventi la seguente composizione in modo usuale:

	<u>mg/compressa</u>
Sostanza attiva	5
Lattosio	45
Amido di mais	15
Cellulosa microcristallina	34
Stearato di magnesio	1
Peso della compressa	100

#### Esempio B

Si sono fabbricate capsule aventi la seguente composizione:

	<u>mg/capsula</u>
Sostanza attiva	10
Lattosio	155
Amido di mais	30
Talco	5
Peso di riempimento della capsula	200

La sostanza attiva, il lattosio e l'amido di



mais sono stati dapprima mescolati in un mescolatore e quindi sono stati trattati in una macchina di triturazione. La miscela è stata fatta ritornare al miscelatore, il talco è stato aggiunto ed è stato mescolato accuratamente. La miscela viene introdotta mediante una macchina in capsule di gelatina dura.

Esempio C

Si preparano supposte aventi la seguente composizione:

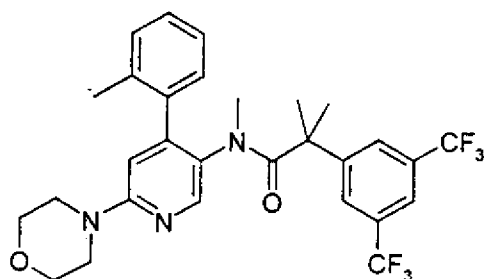
	<u>mg/supp.</u>
Sostanza attiva	15
Massa di supposte	1285
Totale	1300

La massa di supposte è stata fusa in un recipiente di vetro oppure in un recipiente di acciaio, è stata mescolata accuratamente ed è stata raffreddata a 45°C. Quindi, la sostanza attiva finemente polverizzata è stata aggiunta ed è stata sottoposta ad agitazione fino a che si è dispersa completamente. La miscela viene versata in stampi per supposte di adatte dimensioni, viene lasciata raffreddare, e le supposte vengono quindi rimosse dagli stampi e introdotte singolarmente in carta cerata o in un foglio di metallo.

Ing. Barzanò & Zanardo Milano S.p.A.

# RIVENDICAZIONI

1. Il composto di formula



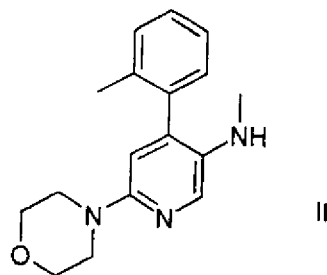
2. Il composto secondo la rivendicazione 1, che è la 2-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutirrammide.

3. Farmaco contenente il composto come rivendicato nelle rivendicazioni 1 e 2, ed eccipienti farmaceuticamente accettabili.

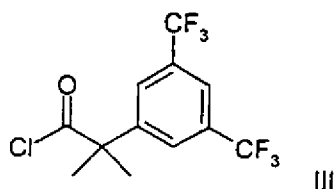
4. Farmaco secondo la rivendicazione 3, per il trattamento di malattie correlate con il recettore NK-1.

5. Procedimento per preparare il composto di formula I come definito nella rivendicazione 1, detto procedimento consistendo nel

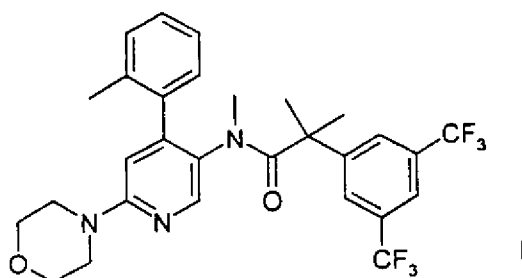
a) fare reagire un composto di formula



con un composto di formula



ottenendo un composto di formula



e,

se si desidera, trasformare il composto ottenuto in un suo sale di addizione con un acido farmaceuticamente accettabile.

6. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 e 2, ogni qualvolta viene preparato mediante un procedimento come rivendicato nella rivendicazione 5, oppure mediante un metodo equivalente.

7. Impiego del composto di formula I per il trattamento di malattie.

8. Impiego del composto formula I secondo la rivendicazione 7, per il trattamento di malattie correlate con il recettore NK-1.

9. Impiego del composto di formula I in una

qualsiasi delle rivendicazioni 1 e 2, per la produzione di farmaci per il trattamento di malattie correlate con il recettore NK-1.

10. Impiego del composto di formula I secondo la rivendicazione 9, per la produzione di farmaci per il trattamento di depressione, ansia oppure emesi.

11. L'invenzione come qui precedentemente descritta.

Ing. Barzanò & Zanardo Milano S.p.A.

1514/C/vf

I MANDATARI

(firma)

(per sé e per gli altri)

