

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2001-2697**
(22) Přihlášeno: **28.01.2000**
(30) Právo přednosti: **01.02.1999 FR 1999/9901201**
02.08.1999 FR 1999/9910166
(40) Zveřejněno: **17.10.2001**
(Věstník č. 10/2001)
(47) Uděleno: **22.01.2007**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **28.02.2007**
(Věstník č. 9/2007)
(86) PCT číslo: **PCT/FR2000/000194**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/046209**

(11) Číslo dokumentu:

297 667

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. CL:

C07D 231/14 (2006.01)
C07C 251/80 (2006.01)
C07C 69/738 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
EP 576357; EP 656354.

(73) Majitel patentu:

Sanofi-Aventis, Paris, FR

(72) Původce:

Camus Philippe, Muret, FR
Martinez Serge, Montpellier, FR
Rinaldi Murielle, St. Georges d'Orques, FR
Barth Francis, Montpellier, FR

(74) Zástupce:

Ing. Eduard Hakr, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

**Derivát pyrazolkarboxylové kyseliny, způsob
jeho přípravy a farmaceutické prostředky,
které ho obsahují**

(57) Anotace:

N-Piperidino-5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxamid, jeho farmaceuticky přijatelné soli a jeho solváty, jehož příprava spočívá v reakci funkčního derivátu kyseliny 5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxylové s 1-aminopiperidinem v organickém rozpouštědle a v přítomnosti báze, a případně v následujícím převedení na sůl či solvát. Uvedené sloučeniny jsou silnými antagonisty kanabinoidních receptorů CB₁, a proto je možné je použít např. pro léčení psychotických poruch, poruch chuti a obezity, poruch paměti a kognitivních poruch, závislosti na alkoholu a při odnaučování kouření.

CZ 297667 B6

Derivát pyrazolkarboxylové kyseliny, způsob jeho přípravy a farmaceutické prostředky, které ho obsahují

5 Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nového pyrazolového derivátu, jeho soli a solvátů, způsobů jejich přípravy a farmaceutických prostředků, které je obsahují.

10

Dosavadní stav techniky

Patentová přihláška EP-A-576 357, EP-A-658 546 a WO-97/19063 popisuje pyrazolové deriváty s afinitou vůči kannabinoidním receptorům. Zejména, patentová přihláška EP-A-656 354
15 popisuje *N*-piperidino-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid, rovněž známý jako SR 141716, a jeho farmaceuticky přijatelné soli, které mají velmi dobrou afinitu vůči centrálním kannabinoidním receptorům.

Sloučeniny podobné SR 141716 byly popsány v literatuře, zejména *N*-piperidino-5-(4-brom-
20 fenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid, uváděný dále jako sloučenina A, kterou popsal B. F. Thomas a kol. v J. Pharm. Exp. Therap., 1998, 285, 285–292.

Účinky kannabinoidů vyplývají z interakce se specifickými receptory s vysokou afinitou, přítom-
nými na centrální (Devane a kol., Mol. Pharmacol., 1988, 34, 605–613) a periferní (Nye a kol.,
25 Pharmacol. and Experimental Ther., 1985, 234, 784–791; Kaminski a kol., 1992, Mol. Pharma-
col., 42, 736–742; Munro a kol., Nature, 1993, 365, 61–65) úrovni.

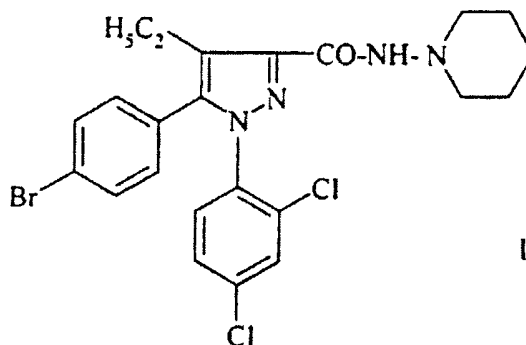
Charakterizace těchto receptorů byla umožněna vývojem syntetických ligandů specifických pro
kannabinoidní receptory, jako jsou agonisté WIN 55212-2 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1993, 264,
30 1352–1363) nebo CP 55 940 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988, 247, 1046–1051). Farmakologie
kannabinoidních receptorových subtypů CB₁ a CB₂ je popsána v Pharmacol. Ther., 1997, 74,
129–130.

35 Podstata vynálezu

Nyní byl nalezen nový *N*-piperidino-3-pyrazolkarboxamidový derivát, který má velmi dobrou
afinitu vůči CB₁ subtypu kannabinoidních receptorů (receptory CB₁), s dlouhodobým působením,
který je účinný v terapeutických oblastech, ve kterých jsou kannabinoidy zahrnuty.

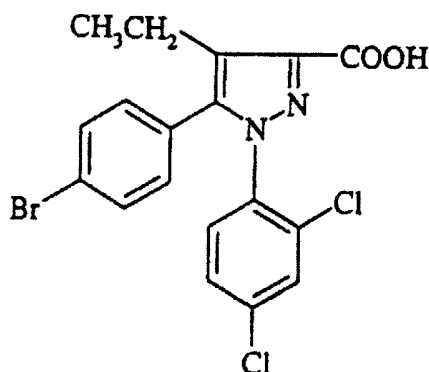
40

Podle jednoho z aspektů se předkládaný vynález týká *N*-piperidino-5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-
dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxamidu vzorce



jeho farmaceuticky přijatelných soli a jeho solvátů.

Podle dalšího z aspektů se předkládaný vynález týká způsobu přípravy sloučeniny I, jejích solí a jejích solvátů, vyznačující se tím, že se na funkční derivát 5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxylové kyseliny vzorce:



II

působí 1-aminopiperidinem v organickém rozpouštědle a v přítomnosti báze; a takto získaná sloučenina se případně převede na jednu ze svých solí nebo na jeden ze svých solvátů.

Reakce se provádí v bazickém prostředí, například v přítomnosti triethylaminu v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan nebo tetrahydrofuran.

Jako funkční derivát kyseliny vzorce II je možno použít chlorid kyseliny, anhydrid a směsný anhydrid, C₁-C₄ alkylester, kde alkyl je přímý nebo rozvětvený, aktivní ester, například p-nitrofenylester nebo vhodně aktivovanou volnou kyselinu, například aktivovanou s *N,N*-dicyklohexylkarbodiimidem nebo s hexafluorofosfátem benzotriazol-*N*-oxotris(dimethylamino)fosfonia (BOP).

Způsobem podle vynálezu je tak možno nechat reagovat chlorid kyseliny vzorce II, získaný reakcí thionylchloridu s kyselinou vzorce II v inertním rozpouštědle, jako je benzen nebo toluen nebo chlorované rozpouštědlo (například dichlormethan, dichlorethan nebo chloroform), ether (například tetrahydrofuran nebo dioxan) nebo amid (například *N,N*-dimethylformamid) v inertní atmosféře, při teplotě mezi 0 °C a teplotou zpětného toku rozpouštědla.

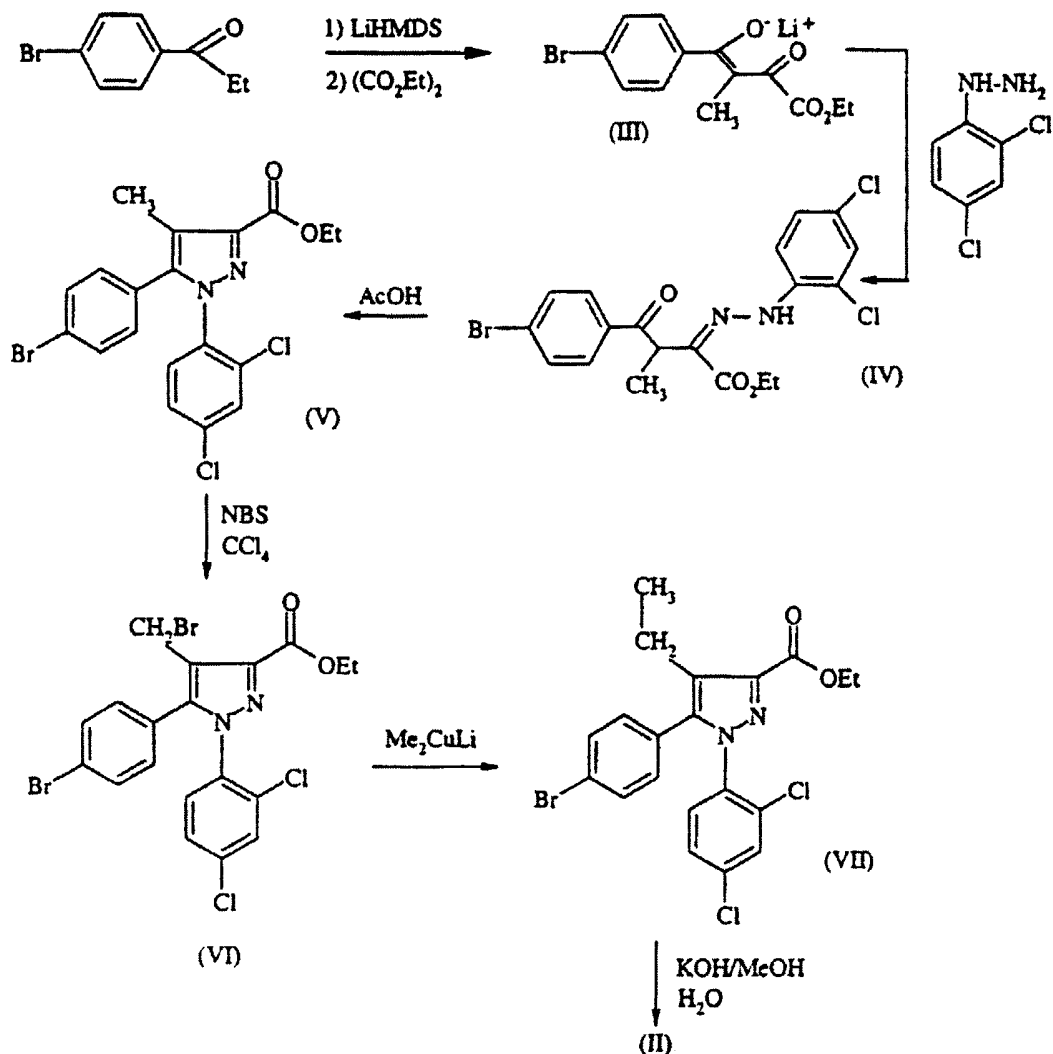
Jedna z variant postupu spočívá v případě směsného anhydridu kyseliny vzorce II reakcí ethylchlorformiátu s kyselinou vzorce II v přítomnosti báze, jako je triethylamin.

Kyselina vzorce II se může připravit podle reakčního schématu popsaném dále, kde:

LiHMDS = lithiumhexamethyldisilazid

NBS = *N*-bromsukcinimid.

Schéma 1



- 5 První stupeň se provede podle J. Heterocyclic. Chem., 1989, 26, 1389. V předposledním stupni se provede konverze 4-brommethylového substituentu pyrazolu na 4-ethyl podle J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 5615.

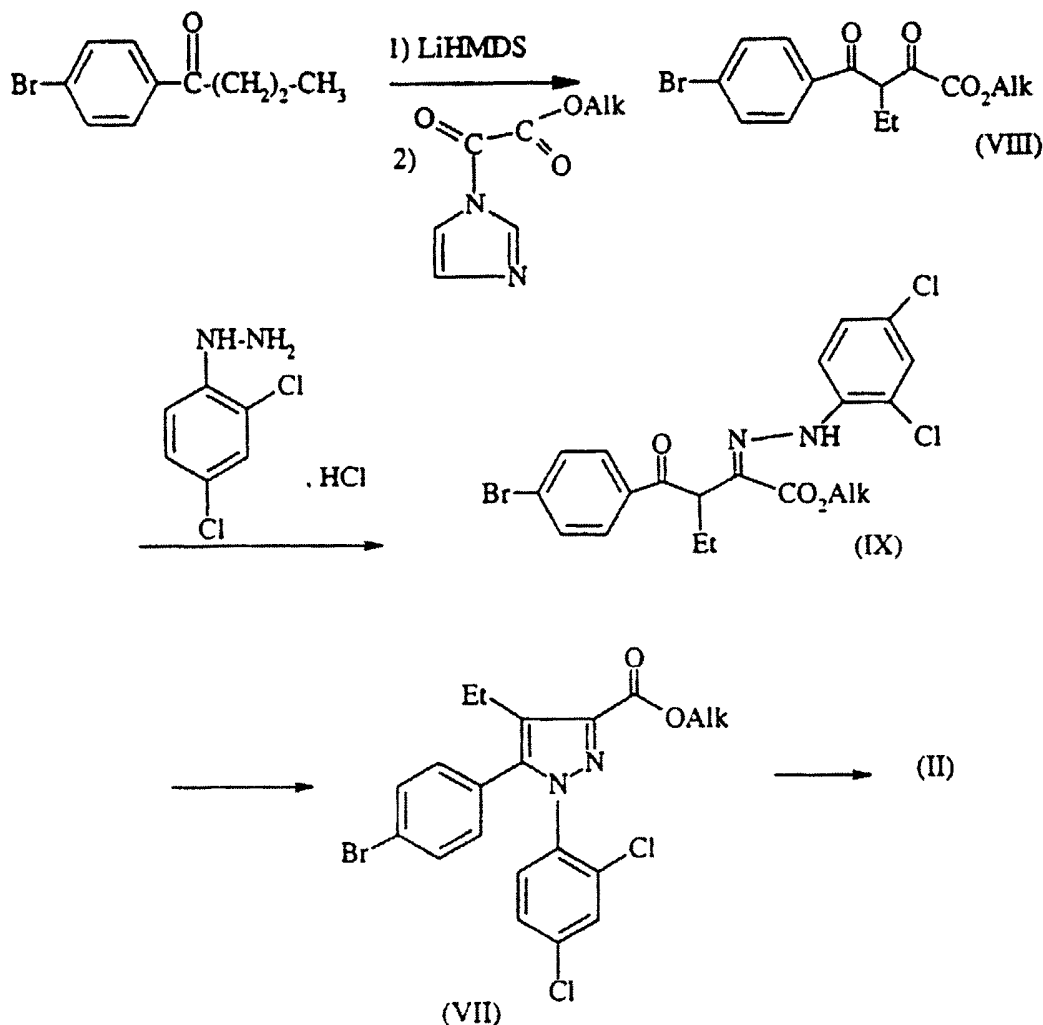
1-Aminopiperidin se použije jako komerční produkt.

10

Ester vzorce VII a kyselina vzorce II se mohou připravit podle dalšího postupu, který tvoří další předmět předkládaného vynálezu.

- 15 Tento postup je ilustrován reakčním schématem uvedeným dále, kde Alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a znamená ethyl.

Schéma 2



- 5 Tento postup se vyznačuje tím, že alkylester, výhodně ethylester 5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxylové kyseliny se připraví cyklizací alkylesteru, výhodně ethylesteru 3-(4-brombenzoyl)-2-(2-(2,4-dichlorfenyl)-hydrazono)pentanové kyseliny IX.

- 10 Tato reakce se provádí v protickém rozpouštědle, jako je alkohol, například alkohol s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodně ethanol, při teplotě mezi teplotou místnosti a 80 °C, výhodně při teplotě zpětného toku ethanolu.

- 15 Podle vynálezu se alkylester, výhodně ethylester 3-(4-brombenzoyl)-2-(2-(2,4-dichlorfenyl)-hydrazono)pentanové kyseliny připraví působením 2,4-dichlorfenylhydrazinové soli, výhodně hydrochloridu, na alkylester, výhodně ethylester 4-brombenzoyl-2-oxopentanové kyseliny VIII.

Reakce se provádí v protickém rozpouštědle, například alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodně ethanolu.

- 20 Podle vynálezu se alkylester, výhodně ethylester 4-brombenzoyl-2-oxopentanové kyseliny připraví působením LiHMDS a potom alkylesterem, výhodně ethylesterem 2-(1-imidazolyl)-2-oxooctové kyseliny na brombutyrofenon.

Reakce se provádí v organickém rozpouštědle, jako je aromatické rozpouštědlo například ether, výhodně methyl terc.butylether. První stupeň této reakce se provede při nízké teplotě, například při teplotě mezi 0 °C a -60 °C; druhý stupeň se provede při teplotě mezi teplotou místnosti a -20 °C, výhodně při teplotě místnosti.

5

Podle schématu 2 se při přípravě alkylesteru 5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxylové kyseliny VII vychází z 4-brombenzoyl-2-oxopentanové kyseliny VIII, na kterou se působí 2,4-dichlorfenylhydrazinovou solí a následuje cyklizace.

10

Brombutyrofenon je komerčně dostupný.

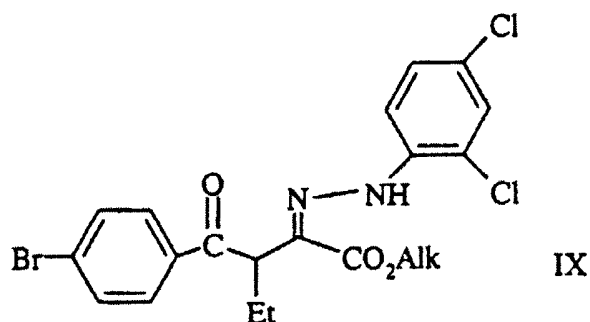
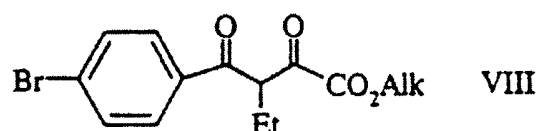
Ethylester 2-(1-imidazolyl)-2-oxooctové kyseliny je popsán a připraví se podle J. Org. Chem., 1981, 46(1), 211-213.

15

Předkládaný vynález také zahrnuje způsob přípravy alkylesteru, výhodně ethylesteru 5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxylové kyseliny z 4-brombenzoyl-2-oxopentanové kyseliny působením 2,4-dichlorfenylhydrazinové soli, výhodně hydrochloridu, v protickém rozpouštědle, například alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodně ethanolu. Reakce se provádí při teplotě mezi teplotou místnosti a 80 °C, výhodně při teplotě zpětného toku ethanolu.

20

Sloučeniny obecného vzorce:



25

kde Alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku jsou nové sloučeniny a tvoří část vynálezu. Výhodně Alk znamená ethylovou skupinu.

Sloučenina vzorce I získaná postupem podle vynálezu se izoluje ve formě volné báze nebo soli nebo solvátu podle konvenčních technik.

30

Farmaceuticky přijatelné soli sloučeniny vzorce I zahrnují adiční soli s kyselinami, jako je hydrochlorid, hydrobromid, síran, hydrogensíran, dihydrogenfosforečnan, methansulfonát, methylsulfát, oxalát, maleát, fumarát, 2-naftalensulfonát, glykonát, glukonát, citrát, isethionát, *p*-toluensulfonát a sukcinát.

35

Sloučenina vzorce I se může izolovat ve formě některé ze svých soli, například hydrochloridu nebo oxalátu; v tom případě je možno volnou bázi připravit neutralizací této soli anorganickou nebo organickou bází, jako je hydroxid sodný nebo hydroxid amonný, triethylamin nebo alkalick-

ký uhličitán nebo hydrogenuhličitán, jako je uhličitán nebo hydrogenuhličitán sodný nebo draselný a převést ji na jinou sůl, jako je methansulfonát, fumarát nebo 2-naftalensulfonát.

Jestliže se sloučenina vzorce I získá ve formě volné báze, provádí se vysolení působením zvolené kyseliny v organickém rozpouštědle. Zpracováním volné báze, rozpuštěné například v etheru, jako je diethylether nebo aceton, roztokem kyseliny ve stejném rozpouštědle se získá odpovídající sůl, která se izoluje klasickými technikami.

Sloučeniny vzorce I mají za experimentálních podmínek popsaných Devanem a kol. v Mol. Pharmacol., 1988, 34, 605–613, velmi dobrou afinitu *in vitro* pro kannabinoidní receptory CB₁.

Sloučenina podle vynálezu má velmi silnou afinitu pro lidské kannabinoidní receptory CB₁ (K_i = 5,4 nM), která je výhodnější než u SR 141716 pro stejné receptory, stanovená za stejných podmínek (K_i = 34 nM).

Sloučenina podle vynálezu byla také porovnávána s *N*-piperidino-5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamidem (sloučenina A). Afinita této sloučeniny pro lidské kannabinoidní receptory CB₁, měřená za stejných podmínek ukazuje na hodnotu K_i rovnou 8 nM.

Dále byla porovnána doba trvání zadržení receptorů CB₁ přítomných v mozku třemi sloučeninami uvedenými dále:

- sloučenina vzorce I podle vynálezu,
- SR 141716,
- sloučenina A.

Studie byly provedeny *in vivo* u myší po orálním podání každé sloučeniny v dávce 10 mg/kg podle technik, které popsal M. Rinaldi-Carmona a kol., Life Science, 1995, 56, 1941–1947. Získané výsledky jsou porovnány v tabulce dále.

Tabulka 1

	% zadržení receptorů	
	1 hodina	24 hodin
Sloučenina vzorce I	82 %	44 %
SR 141716	69 %	4 %
Sloučenina A	89 %	4 %

S překvapením bylo zjištěno, že sloučenina vzorce I podle vynálezu je jediná sloučenina, která vykazuje znatelné zadržení (44 %) 24 hodin po jejím podání.

Dále antagonistická povaha sloučeniny vzorce I byla demonstrována výsledky získanými v modelech inhibice adenylátcyklázy jak popsal M. Rinaldi-Carmona a kol., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278, 871–878.

Zejména sloučenina podle vynálezu ve své přirozené formě nebo ve formě jedné ze svých farmaceuticky přijatelných solí je silný a selektivní antagonist kannabinoidních receptorů CB₁.

Antagonistická povaha sloučeniny podle vynálezu a rovněž její dobrá penetrace do centrálního nervového systému jsou potvrzeny výsledky získanými v modelu antagonismu hypotermie vyvolané agonistou receptoru kannabinoidu. Sloučenina podle vynálezu antagonizuje hypotermii indukovanou WIN 55212-2 u myší s orální ED₅₀ 0,3 mg/kg v testu popsaném Pertweem R. G. a

kol. v Marijuana, 84, Ed. Harvey, D. Y. Oxford IRL Press, 1985, 263–277. V tomto testu se porovnávala aktivita a doba trvání působení 3 sloučenin. Získané výsledky jsou znázorněny v tabulce uvedené dále:

5

Tabulka 2

Antagonizmus indukované hypotermie

	Doba působení		
	orální ED ₅₀	orální dávka	24 hodin
Sloučenina vzorce I	0,3 mg/kg	1 mg/kg	aktivní
SR 141716	0,4 mg/kg	1 mg/kg 10 mg/kg	neaktivní aktivní
Sloučenina A	0,3 mg/kg	1 mg/kg 10 mg/kg	neaktivní aktivní

10

Bylo nalezeno, že sloučenina podle vynálezu má hodnotu ED₅₀ srovnatelnou se sloučeninami známými ve stavu techniky, ale doba jejího trvání je podstatně delší.

15

Tak zatímco 24 hodin po podání jsou SR 141716 a sloučenina A aktivní pouze v dávce 10 mg/kg/p.o., sloučenina vzorce I podle vynálezu je aktivní 24 hodin po podání v dávce 10krát menší (1 mg/kg/p.o.).

Dlouhodobé působení sloučeniny vzorce I je pozoruhodné a představuje důležitou výhodu pro použití v lékařském produktu.

20

Toxicita sloučeniny I je kompatibilní s jejím použitím jako lékařských produktů.

Podle dalšího ze svých aspektů předkládaný vynález zahrnuje použití sloučeniny vzorce I nebo jejích farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů, pro přípravu lékařských produktů zamýšlených pro léčení nemocí týkajících se kannabinoidních receptorů CB₁.

25

Například, nikoliv však s omezením, je sloučenina vzorce I užitečná jako psychotropní lékařský produkt, zejména pro léčbu úzkostných poruch, poruch nálady, delirických poruch, psychotických poruch obecně, pro léčbu schizofrenie a deprese a rovněž pro léčbu chorob spojených s použitím psychotropních látek, zejména v případě zneužití látek a nebo závislosti na látkách, včetně závislosti na alkoholu a na nikotinu.

30

Sloučenina I podle vynálezu se může použít jako lékařský produkt pro léčbu neuropatií, migrény, stresu, nemocí psychosomatického původu, epilepsie, pohybových chorob, zejména dyskinesii nebo Parkinsonovy nemoci.

35

Sloučeniny vzorce I podle vynálezu se také může použít jako lékařský produkt pro léčbu poruch paměti, kognitivních chorob, zejména pro léčbu senilní demence a Alzheimerovy nemoci a rovněž v léčbě poruch soustředění a opatrnosti. Dále sloučenina vzorce I může být užitečná jako neuroprotektivní činidlo při léčbě neurodegenerativních nemocí.

40

Sloučenina vzorce I se také může použít jako lékařský produkt při léčbě poruch chuti, žádostivosti (na cukry, karbohydráty, léčiva, alkohol nebo jakékoliv jiné látky zlepšujících chutí) a/nebo poruch spojeným s jídlem, zejména jako anorexigenní činidlo pro léčbu obezity nebo bulimie a rovněž pro léčbu diabetu typu II nebo diabetů závislých na jiné látce než inzulinu. Dále, sloučenina vzorce I podle vynálezu se může použít jako léčivo v léčbě gastrointestinálních chorob, diarhoických chorob, vředů, zvracení, urinárních chorob a chorob močového měchýře, kardiovas-

45

kulárních chorob, poruch s plodností, zánětlivého fenoménu, infekčních nemocí a jako léčiva při protirakovinné terapii.

- 5 Podle vynálezu, je sloučenina vzorce I nejužitečnější při léčbě psychotických poruch, zejména schizofrenie; pro léčbu poruch chuti a obezity, pro léčbu poruch paměti a kognitivních chorob; pro léčbu závislosti na alkoholu nebo nikotinu, tj. při odvykání na alkohol a tabák.

10 Podle jednoho ze svých aspektů se předkládaný vynález týká sloučeniny vzorce I, jejích farmaceuticky přijatelných solí a solvátů, pro použití při léčení poruch a chorob uvedených shora.

Podle dalšího ze svých aspektů se předkládaný vynález týká sloučeniny vzorce I, v její přirozené formě nebo v radiologicky značené formě, jako farmakologického nástroje u lidí nebo zvířat, pro detekci a značení receptorů CB₁.

- 15 Sloučenina podle vynálezu se obvykle podává jako dávková jednotka.

Uvedené dávkové jednotky se výhodně formulují do farmaceutických prostředků, kde se aktivní sloučenina smísí s farmaceutickým excipientem.

- 20 Podle dalšího ze svých aspektů se vynález týká farmaceutického prostředku, obsahujícího jako aktivní sloučeninu vzorce I, jednu z jejích farmaceuticky přijatelných solí nebo solvát.

25 Sloučenina vzorce I uvedená shora a její farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty se mohou používat v denních dávkách od okolo 0,01 do 100 mg na kg tělesné hmotnosti savce který se má léčit, výhodně v denních dávkách od 0,02 do 50 mg/kg. U člověka se může pohybovat výhodně v rozsahu od 0,05 do 4000 mg denně, výhodněji od 0,1 do 1000 mg denně, v závislosti na věku jednotlivce, který se má ošetřit nebo typu ošetření, tj. profylaktického nebo kurativního. Ačkoliv tyto dávky jsou příklady průměrných situací, je možné podávat ve speciálních případech vyšší dávky nebo nižší dávky a takové dávky rovněž patří do rozsahu vynálezu. Podle obvyklé praxe, 30 dávku pro každého pacienta stanoví lékař s ohledem na způsob podání, věk, tělesnou hmotnost a odezvu uvedeného pacienta.

35 Ve farmaceutických prostředcích podle vynálezu k orální, sublingvální, inhalační, subkutánní, intramuskulární, intravenózní, transdermální nebo lokální nebo rektální aplikaci může být účinná látka podávána ve formě jednotkové dávky ve směsi s klasickými farmaceutickými nosiči zvířatům i lidem. Vhodné jednotkové formy podání zahrnují formy pro orální podání, jako jsou tablety, kapsle, prášky, granule a orální roztoky nebo suspenze, formy pro sublingvální a buktální podávání, aerosoly, formy pro topické podávání, implantáty, formy pro subkutánní, intramuskulární, intravenózní, intranazální nebo intraokulární podání a formy pro rektální podání.

40 Ve farmaceutických prostředcích podle předkládaného vynálezu je účinná látka obvykle formulována v jednotkových dávkách, obsahujících od 0,05 do 1000 mg, výhodně od 0,1 do 500 mg a výhodněji od 1 do 200 mg uvedené účinné složky na jednotkovou dávku pro každodenní aplikaci.

45 Jestliže se připraví pevný prostředek ve formě tablety, je možné k mikronizované nebo nemikronizované účinné látce přidat smáčedlo, jako je laurylsulfát sodný a pak vše smístit s farmaceutickým vehikulem, jako je silika, želatina, škrob, laktóza, stearat hořečnatý, mastek, arabská guma nebo podobně. Tablety je možné povlétat sacharózou, různými polymery nebo jinými 50 vhodnými látkami nebo je zpracovávat tak, aby měly prolongovanou nebo retardovanou účinnost a aby kontinuálně uvolňovaly předem stanovení množství aktivní látky.

Přípravek ve formě gelové kapsle se získá smísením účinné látky s ředidlem, jako je glykol nebo glycerolether a zabudováním získané směsi do měkkých nebo tvrdých gelových kapslí.

Přípravek ve formě sirupu nebo elixíru může obsahovat účinnou látku ve spojení se sladidlem, přednostně nekalorickým, methylparabenem a propylparabenem jako antiseptikem, stejně jako s prostředkem dodávajícím chuť a vhodným barvivem.

- 5 Prášky nebo granule, dispergovatelné ve vodě, mohou obsahovat účinnou látku ve směsi s dispergátory, smáčedly nebo suspenzačními činidly, jako je polyvinylpyrrolidon, stejně jako se sladidly nebo chuťovými korigencii.

- 10 Pro rektální aplikaci se používají čípky, které se připravují s pojivy tajícími při teplotě rektu, například s kakaovým máslem nebo s polyethylenglykoly.

- K parenterálnímu, intranasálnímu nebo inhalačnímu podávání se používají vodné suspenze, solné isotonické roztoky nebo sterilní injekční roztoky, které obsahují farmakologicky kompatibilní dispergátory a/nebo solubilizační prostředky, například propylenglykol nebo polyethylenglykol.

- 15 K přípravě vodného injekčního roztoku k intravenózní aplikaci lze také jako spolurozpouštědlo použít alkohol, jako je ethanol, glykol, jako je polyethylenglykol nebo propylenglykol, a hydrofilní povrchově aktivní prostředek, jako je Tween[®] 80. K přípravě olejového injekčního roztoku k intramuskulární aplikaci je možno účinnou látku solubilizovat triglyceridem nebo esterem glycerolu.

Pro lokální podávání se mohou použít krémy, masti nebo gely.

- 25 K transdermální aplikaci je možno používat náplasti, tvořené několika vrstvami, nebo zásobníky, v nichž je účinná látka ve formě alkoholického roztoku.

- 30 Pro podání inhalací se použije aerosol, obsahující například sorbitan trioleát nebo kyselinu olejovou, rovněž trichlorfluormethan, dichlorfluormethan, dichlortetrafluorethan nebo kterýkoliv biologicky přijatelný hnací plyn; je také možné použít systém obsahující aktivní látku samotnou nebo v kombinaci s excipientem v práškové formě.

Účinná látka může být rovněž formulována do mikrokapslí nebo mikrosfér, popřípadě s jedním nebo několika nosiči nebo přísadami.

- 35 Účinná látka může mít rovněž formu komplexu s cyklodextrinem, například α -, β - nebo γ -cyklodextrinem, 2-hydroxypropyl- β -cyklodextrinem nebo methyl- β -cyklodextrinem.

- 40 Jako formy s prodlouženým uvolňováním, používanými v léčbě chronických případů, je možno používat implantáty. Mohou být připravovány ve formě olejové suspenze nebo ve formě suspenze nebo mikrosfér v isotonicném médiu.

- 45 Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou obsahovat, společně se sloučeninou vzorce I nebo její solí nebo solvátém, další aktivní sloučeniny, které mohou být užitečné při léčbě poruch nebo chorob indikovaných shora.

V předkládaném popise se používají následující zkratky:

DCM: dichlormethan

LiHMDS: lithium hexamethyldisilazid

- 50 TMSCl: chlortrimethylsilan

PTSA: kyselina paratoluensulfonová

NBS: N-bromsukcinimid

MTBE: methylterc.butylether

t.t.: teplota tání

TLC: chromatografie v tenké vrstvě

NMR: nukleární magnetická rezonance. NMR spektra se zapisují při 200 MHz v DMSO- d_6

5 s: singlet; d: dublet; t: triplet; q: kvadruplet; m: široký vrchol nebo multiplet; dd: dvojité dublet.

Příprava I

10

Ethyl 5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxylát

A) Lithium ethyl 4-(4-bromfenyl)-3-methyl-4-oxid-2-oxobutenoát

15

21,6 g LiHMDS se přidá do 340 ml bezvodého etheru pod dusíkem a roztok se ochladí na -60°C , následuje přidání 4 g brompropiofenonu rozpuštěném ve 150 ml bezvodého etheru. Tato směs se nechá ohřát na -30°C , poté se přidá 17,53 ml ethyloxalátu. Po celonočním míchání při pokojové teplotě se vytvořená sraženina filtruje a poté promyje etherem a vysuší ve vakuu. Získá se 21,8 g žádané sloučeniny.

20

B) Ethyl 4-(4-bromfenyl)-2-[(2,4-dichlorfenyl)hydrazon]-3-methyl-4-oxobutyrát

25

16,8 g sloučeniny připravené při výše uvedeném postupu a 12,5 g 2,4-dichlorfenylhydrazin hydrochloridu ve 150 ml ethanolu se smíchá a nechá míchat dvě a půl hodiny. Utvořená sraženina se odfiltruje, promyje ethanolem a poté vysuší ve vakuu. Získá se 16,24 g žádané sloučeniny.

C) Ethyl 5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxylát

30

16,24 g sloučeniny získané výše uvedeným postupem se zahřívají 24 hodin ve 200 ml kyseliny octové a reakční směs se poté nalije do 1 litru ledové vody, sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší ve vakuu. Získá se 12,8 g žádané sloučeniny a tento produkt se překrystalizuje z methylecyklohexanu, t.t. = 133°C .

D) Ethyl 4-brommethyl-5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)pyrazol-3-karboxylát

35

12,8 g esteru získaného výše uvedeným postupem se přidá do 130 ml chloridu uhličitého, a přidá se 5,27 g *N*-bromsukcinimidu, a poté 24 mg benzoylperoxidu. Směs se zahřívá při zpětném toku 4 hodiny a poté se filtruje a koncentruje ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na oxidu křemičitém, eluuje se toluen/ethylacetátovou směsí (97/3; objem/objem). Získá se 7,24 g žádané sloučeniny, t.t. = 116°C .

40

E) Ethyl 5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxylát

45

2,26 g CuBr se vnese jako suspenze do 100 ml etheru, pod argonem, následně se po kapkách přidává -20°C roztok obsahující 20 ml 1,6 M methyllithia v etheru zředěný ve 20 ml etheru. Po desetiminutovém míchání při -20°C se suspenze odbarvuje a poté se stává čirou. Výsledná směs se ochladí na -78°C a během 30 minut se přidá 7 g sloučeniny připravené podle shora popsaného postupu jako roztok ve 100 ml etheru, a poté se směs zahřeje na teplotu místnosti. Po dvouhodinovém míchání se směs hydrolyzuje přidáním roztoku nasyceného chloridu sodného. Výsledná směs se extrahuje s etherem a promyje se vodou, a poté nasyceným roztokem NaCl. Tento roztok se suší nad MgSO_4 a pak se odpaří do sucha. Zbytek se chromatografuje na oxidu křemičitém, eluováním toluen/ethylacetátovou směsí (96/4; objem/objem). Získá se 3,7 g žádané sloučeniny, t.t. = 108°C .

50

NMR: 1,05 ppm: t: 3H; 1,30 ppm: t: 3H; 2,60 ppm: q: 2H; 4,30 ppm: q: 2H; 7,15 ppm: d: 2H; 7,50 – 7,75 ppm: m: 5H.

5

Příprava 2

5-(4-Bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxylová kyselina (II).

10 3,6 g esteru získaných v přípravě 1 se přidají do 54 ml MeOH a přidá se roztok obsahující 1,08 g KOH v 6,85 ml vody. Reakční směs se 3 hodiny zahřívá při zpětném toku a poté se koncentruje ve vakuu. Zbytek se sebere do ledové vody, okyslí se na pH = 1 s 1 N HCl a poté se extrahuje s DCM. Získají se 3,3 g žádané sloučeniny, t.t. = 218 °C.

15 NMR: 1,10 ppm: t: 3H; 2,70 ppm: q: 2H; 7,25 ppm: d: 2H; 7,60 – 7,85 ppm: m: 5H.

Příprava 3

20 Ethyl 3-(4-brombenzoyl)-2-oxopentanoát

Roztok 247 g 4-brombutyrofenonu v 1500 ml MTBE se přidá do roztoku 210 g LiMHDS v 2500 ml MTBE, přičemž se udržuje teplota na -20 °C. Po tříhodinovém míchání při této teplotě se během 1 hodiny přidá při 10 °C 210 g ethyl 2-(1-imidazolyl)-2-oxoacetátu v 1000 ml MTBE a směs se poté míchá 18 hodin při pokojové teplotě. Vzniklá litiová sůl se odfiltruje a poté suspenduje v 800 ml MTBE. Do suspenze se přidá 800 ml 6 N kyseliny chlorovodíkové. Poté co se usazením oddělí fáze, etherová fáze se čtyřikrát promyje 1000 ml vody a poté se za sníženého tlaku koncentruje. Žádaná sloučenina se izoluje (263 g). Z analýzy NMR vyplývá, že se jedná o směs obsahující 8 % 4-brombutyrofenonového výchozího materiálu.

30

NMR: 0,86 ppm: t: 3H; 1,10 ppm: t: 3H; 1,83 ppm: mt: 2H; 4,15 ppm: q: 2H; 5,19 ppm: t: 1H; 7,70 ppm: d: 2H; 7,98 ppm: d: 2H.

35 Příprava 4

Ethyl 5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxylát

A) Ethyl 3-(4-brombenzoyl)-2-(2-(2,4-dichlorfenyl)hydrazon)pentanoát

40

Připraví se suspenze 155g hydrochloridu 2,4-dichlorfenylhydrazinu v 1200 ml ethanolu a při pokojové teplotě se přidají 263 g sloučeniny z přípravy 3 v 1000 ml ethanolu.

Malé množství vzniklého meziprojektu se izoluje filtrací a charakterizuje se.

45

NMR: 0,92 ppm: t: 3H; 1,04 ppm: t: 3H; 1,89 ppm: mt: 2H; 4,16 ppm: q: 2H; 4,76 ppm: t: 1H; 7,42 ppm: mt: 2H; 7,60 ppm: s: 1H; 7,75 ppm: d: 2H; 7,93 ppm: d: 2H; 12,31 ppm: s: 1H.

B) Ethyl 5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxylát

50

Získaná suspenze se 4 hodiny zahřívá při zpětném toku a pak se míchá 18 hodin při pokojové teplotě. Vzniklý produkt se odfiltruje a poté vysuší ve vakuu při 50 °C, a získá se žádaná sloučenina (247 g), t.t. = 108 °C.

NMR: 1,07 ppm: t: 3H; 1,28 ppm: t: 3H; 2,58 ppm: q: 2H; 4,32 ppm: q: 2H; 7,16 ppm: d: 2H; 7,53 ppm: dd: 1H; 7,59 ppm: d: 2H; 7,73 ppm: d + malé d: 2H.

5 **Příklad 1**

N-Piperidin-5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxamid

10 A) Chlorid 5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxylové kyseliny

3,2 g kyseliny získané při výše uvedeném postupu se přidají v suspenzi do 32 ml toluenu, přidá se 1,6 ml thionylchloridu a poté se směs zahřívá 3 hodiny. Reakční směs se koncentruje ve vakuu a poté se sebere v toluenu. Proces se několikrát opakuje. Získají se 3,3 g žádané sloučeniny.

15 B) Piperidin-5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxamid

Pod dusíkem se připraví roztok 0,23 ml *N*-aminopiperidinu a 0,29 ml triethylaminu ve 20 ml DCM, a ochladí se na teplotu od 0 do 5 °C. Přidá se 0,8 g chloridu kyseliny získaných při výše uvedeném postupu ve 20 ml DCM. Roztok se nechá přes noc při pokojové teplotě, výsledná směs se nalije na ledovou vodu a fáze se oddělí usazením. Organická fáze se extrahuje DCM a poté se promyje vodou s 5% roztokem Na₂CO₃ a nasyceným roztokem NaCl. Výsledný roztok se odpaří do sucha a zbytek se poté chromatografuje na oxidu křemičitém se směsí toluenu a EtOAc (80/20; objem/objem). Získá se 0,52 g žádané sloučeniny, t.t. = 113 °C.

25 NMR: 1,05 ppm: t: 3H; 1,25 – 1,65 ppm: m: 6H; 2,65 ppm: q: 2H; 2,80 ppm: m: 4H; 7,15 ppm: d: 2H; 7,50 – 7,80 ppm: m: 5H; 9,10 ppm: s: 1H.

30 **Příklad 2**

N-Piperidin-5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxamid

35 A) Chlorid 5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxylové kyseliny

Připraví se směs obsahující 97 g thionylchloridu a 118 g sloučeniny z přípravy 4 v 1200 ml toluenu a postupně se zahřívá k zpětnému toku a poté se při zpětném toku udržuje 3 hodiny. Reakční směs se koncentruje.

40 B) *N*-Piperidin-5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxamid

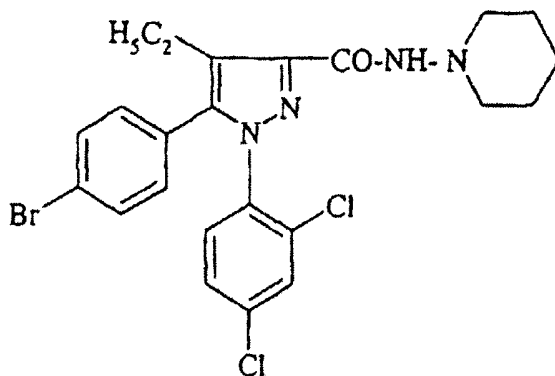
Vzniklý chlorid kyseliny se přenese do 380 ml methylcyklohexanu a přidá se 2,8 g triethylaminu v 218 ml THF. Směs se udržuje při 50 °C.

45 Připraví se roztok 30 g *N*-aminopiperidinu a 28 g triethylaminu ve 34 ml methylcyklohexanu a ochladí na 10 °C, a pomalu se přidá směs obsahující chlorid kyseliny. Směs se míchá 2 hodiny při 10 °C, vzniklý produkt se odfiltruje, sebere v 2000 ml DCM a promyje dvakrát 2000 ml vody. Produkt se rekrystalizuje ze 4500 ml methylcyklohexanu a poté se odfiltruje a suší. Získá se 125 g žádané sloučeniny.

50

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. *N*-Piperidino-5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxamid vzorce

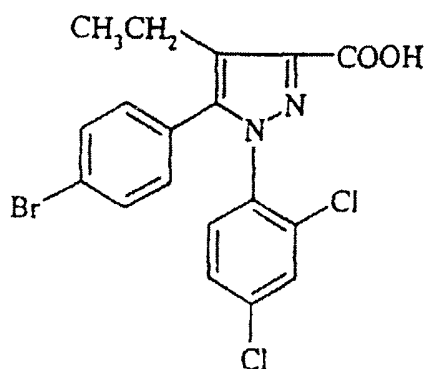


(I),

jeho farmaceuticky přijatelné soli a jeho solváty.

10

2. Způsob přípravy *N*-piperidino-5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxamidu, jeho soli a jeho solvátů, **vyznačující se tím**, že se na funkční derivát kyseliny 5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxylové vzorce

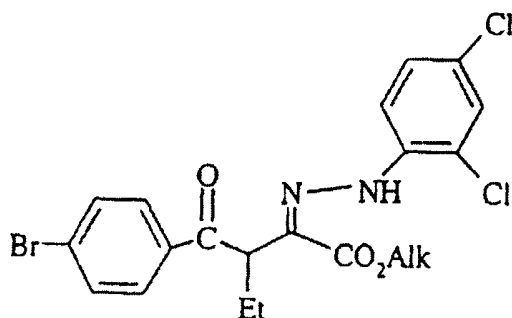


(II)

15

působí 1-aminopiperidinem v organickém rozpouštědle a v přítomnosti báze; a takto získaná sloučenina se případně převede na jednu ze svých solí nebo na jeden ze svých solvátů.

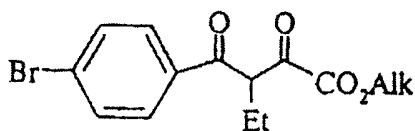
- 20 3. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že se jako uvedený funkční derivát kyseliny 5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxylové použije alkyl-
 ester kyseliny 5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxylové, obsahující
 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, připravený cyklizací alkylesteru kyseliny 3-(4-brom-
 25 benzoyl)-2-(2-(2,4-dichlorfenyl)hydrazono)pentanové, obsahujícího 1 až 6 atomů uhlíku v alky-
 lové části, vzorce IX



(IX),

ve kterém Alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomů uhlíku.

4. Způsob podle nároku 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se uvedený alkylester kyseliny 3-(4-brombenzoyl)-2-(2-(2,4-dichlorfenyl)hydrazono)pentanové, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, vzorce IX připraví působením soli 2,4-dichlorfenylhydrazinu na alkylester kyseliny 4-brombenzoyl-2-oxopentanové, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, vzorce VIII

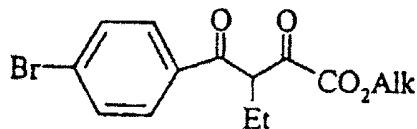


(VIII),

ve kterém Alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomů uhlíku.

5. Způsob podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se uvedený alkylester kyseliny 4-brombenzoyl-2-oxopentanové, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, vzorce VIII připraví působením lithiumhexamethyldisilazidu a poté alkylesterem kyseliny 2-(1-imidazolyl)-2-oxooctové, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, na brombutyrofenon.
6. Způsob přípravy podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako uvedený funkční derivát kyseliny 5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxylové použije alkylester kyseliny 5-(4-bromfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethylpyrazol-3-karboxylové, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, připravený z kyseliny 4-brombenzoyl-2-oxopentanové působením soli 2,4-dichlorfenylhydrazinu, následovaným cyklizací.

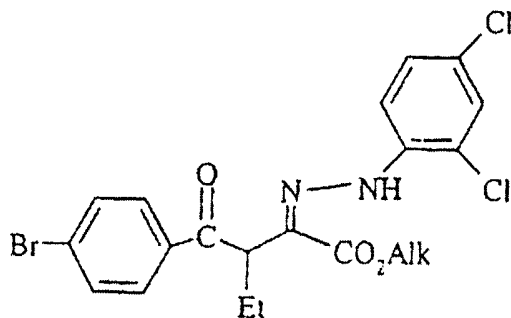
7. Sloučenina vzorce VIII



(VIII),

ve kterém Alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomů uhlíku.

8. Sloučenina vzorce IX



(IX) ,

5

ve kterém Alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomů uhlíku.

9. Farmaceutický prostředek, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje, jako účinnou látku, sloučeninu podle nároku 1.

10

10. Farmaceutický prostředek podle nároku 9, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje od 0,1 do 1000 mg účinné látky v jednotkové dávkové formě, kde je účinná látka smíchána s alespoň jedním farmaceutickým excipientem.

15

11. Použití sloučeniny podle nároku 1 pro přípravu medicínálních produktů určených pro léčbu nemocí, jichž se účastní kanaboidní receptory CB₁.

20

12. Sloučenina podle nároku 1 pro použití při léčení psychotických poruch, při léčení poruch chuti a obezity, při léčení poruch paměti a kognitivních poruch, při léčení závislosti na alkoholu a při odnaučování kouření.

25

Konec dokumentu
