



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2002118309/15, 07.02.2001

(24) Дата начала действия патента: 07.02.2001

(30) Приоритет: 09.02.2000 FR 00/01682

(43) Дата публикации заявки: 20.02.2004

(45) Опубликовано: 27.07.2005 Бюл. № 21

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Фридман Л.С. и др. Наркология М., "БИНОМ" Санкт-Петербург "НЕВСКИЙ ДИАЛЕКТ", 1998, с.145, 154-158. RU 2141479 C1 (САНОФИ), 20.11.1999. WO 98/32441 A1 (SANOFI), 30.07.1998. ГРЭХАМ-СМИТ Д.Г. и др. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии М., "Медицина", 2000, с.136-137. РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ (THE MERCK MANUAL) М., "Мир", 1997, ч.2, с.13.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 09.09.2002

(86) Заявка РСТ:
FR 01/00356 (07.02.2001)

(87) Публикация РСТ:
WO 01/58450 (16.08.2001)

Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",
пат.пов. А.В.Поликарпову

(72) Автор(ы):

БЛАНШАР Жан Шарль (FR),
МЕНАР Франсуа (FR)

(73) Патентообладатель(ли):

Санофи-Авентис (FR)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТА ЦЕНТРАЛЬНЫХ КАННАБИНОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ОБЛЕГЧЕНИЯ ПРЕКРАЩЕНИЯ КУРЕНИЯ

(57) Реферат:

Предложено: применение N-пиперидино-5-(4-хлорфенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-4-метилпирозол-3-карбоксиамида или его соли для производства лекарственного средства для лечения никотиновой зависимости и/или симптомов синдрома отмены никотина, фармацевтическая композиция того же назначения и способ помощи в прекращении потребления табака. Заявленное соединение

известно как антагонист центральных каннабиноидных рецепторов и как средство для лечения расстройств, связанных с использованием психоактивных веществ. Изобретение отличается тем, что указанные соединения эффективны в отношении полного или частичного воздержания от табака с устранением или ослаблением синдрома отмены никотина, при этом у пациентов снижена или отсутствует потеря веса. 3 н.п.ф-лы.

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 257 207** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/4453, 45/08, A 61 P**
25/34

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2002118309/15, 07.02.2001**

(24) Effective date for property rights: **07.02.2001**

(30) Priority: **09.02.2000 FR 00/01682**

(43) Application published: **20.02.2004**

(45) Date of publication: **27.07.2005 Bull. 21**

(85) Commencement of national phase: **09.09.2002**

(86) PCT application:
FR 01/00356 (07.02.2001)

(87) PCT publication:
WO 01/58450 (16.08.2001)

Mail address:
191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24,
"NEVINPAT", pat.pov. A.V.Polikarpovu

(72) Inventor(s):
BLANShAR Zhan Sharl' (FR),
MENAR Fransua (FR)

(73) Proprietor(s):
Sanofi-Aventis (FR)

(54) **APPLYING ANTAGONIST OF CENTRAL CANNABINOID RECEPTOR FOR PREPARING DRUGS DESIGNATED FOR RELIEF IN SMOKING CEASING**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention proposes applying N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazol-3-carboxamide or its salt for manufacturing a medicinal agent used for treatment of nicotine dependence and/or symptoms of nicotine withdrawal syndrome and a method for help in ceasing using tobacco. The claimed compound is known as antagonist of

central cannabinoid receptors and agent used for treatment of disorders associated with using psychoactive substances. Indicated compounds are effective with respect to complete or partial tobacco abstinence with elimination of attenuation of nicotine withdrawal syndrome and patients show reduced weight loss or its absence.

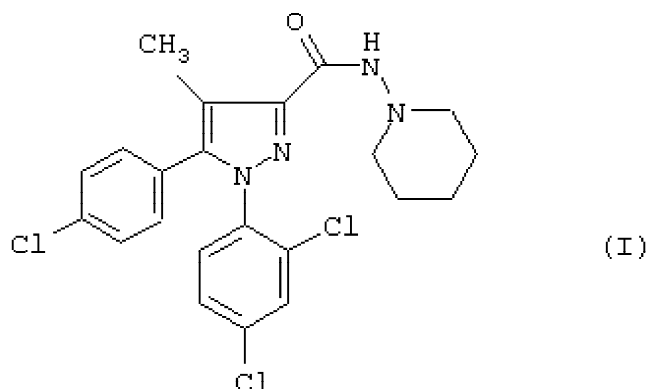
EFFECT: valuable medicinal properties of antagonist.

3 cl, 5 ex

Настоящее изобретение относится к новому применению антагониста центральных каннабиноидных рецепторов, известных как CB1-рецепторы. Более конкретно изобретение относится к применению антагониста CB1-рецепторов для приготовления лекарственных

5 Семейства соединений, имеющих сродство к каннабиноидным рецепторам, описаны в некоторых патентах и заявках на патент, в частности в заявке на Европейский патент EP-[пробел] 576357, которая описывает производные пиразола, и заявке на патент WO 96/02248, которая описывает, в частности, производные бензофурана.

В частности, N-пиперидино-5-(4-хлорфенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-4-метилпиразол-3-карбоксамид, на которое в дальнейшем ссылаются как на соединение А, формулы



его фармацевтически приемлемые соли и их сольваты описаны в Европейском патенте EP-[пробел] 656354 и M.Rinaldi-Carmona et al, (FEBS Lett., 1994, 350, 240-244) как антагонисты центральных CB1-рецепторов.

25 Описано, что соединение А и его соли, которые являются антагонистами центральных каннабиноидных рецепторов, могут быть использованы для лечения расстройств, связанным с наличием аппетита, в частности в качестве анорексигенных агентов, а также в лечении расстройств, связанных с применением психотропных веществ. Далее, международная заявка на патент WO 99/00119 раскрывает применение антагонистов

30 центральных каннабиноидных рецепторов для лечения расстройств, связанных с пристрастием, то есть для контроля тяги к потреблению, в частности к потреблению сахаров, углеводов, спирта или наркотиков, и более общими словами - возбуждающих аппетит ингредиентов.

В настоящее время обнаружено, что соединение А, его фармацевтически приемлемые соли и их сольваты помогают в прекращении потребления табака и полезны при лечении

35 никотиновой зависимости и/или при лечении симптомов синдрома отмены никотина. Таким образом, введение соединения А, его фармацевтически приемлемой соли или сольвата делают возможным наблюдать у потребителей табака, например у курящих табак, полное или частичное воздержание от табака с ранним или задержанным началом. Далее,

40 симптомы синдрома отмены никотина очень существенно ослаблены или даже устранены, и потеря веса после прекращения потребления табака снижена или не существует.

В соответствии с одним из аспектов настоящее изобретение относится к применению N-пиперидино-5-(4-хлорфенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-4-метилпиразол-3-карбоксамид, его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата для приготовления лекарственных

45 продуктов, которые полезны для помощи в прекращении потребления табака, в лечении никотиновой зависимости и/или в лечении симптомов синдрома отмены никотина. В соответствии с настоящим изобретением соединение А, его фармацевтически приемлемая соль или их сольват также можно применять в комбинации с другим активным

50 началом для приготовления лекарственных продуктов, которые полезны для помощи в прекращении потребления табака, в лечении никотиновой зависимости и/или в лечении симптомов синдрома отмены никотина.

Например, соединение А можно комбинировать:

- с никотином, агонистом никотина или частичным агонистом никотина, или

- с ингибитором моноаминоксидазы (ИМАО), или
 - с любым другим активным началом, которое продемонстрировало свою эффективность в помощи в прекращении потребления табака, например антидепрессантом, таким как бупропион, доксепин, нортриптилин, или транквилизатором, таким как биспирон, или
 5 клонидином.

Для применения в качестве лекарственного продукта соединение А, его фармацевтически приемлемая соль или их сольват, одно или в комбинации с другим активным началом, должно быть включено в состав фармацевтической композиции.

Таким образом, объектом настоящего изобретения являются также фармацевтические
 10 композиции, содержащие в комбинации N-пиперидино-5-(4-хлорфенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-4-метилпиразол-3-карбоксамид, его фармацевтически приемлемую соль или их сольват и другое активное начало, причем это другое активное начало является соединением, которое полезно для помощи в прекращении потребления табака и/или которое полезно в лечении никотиновой зависимости и/или в лечении симптомов синдрома
 15 отмены никотина. Указанное другое активное начало предпочтительно выбрано из:
 - никотина, агониста никотина или частичного агониста никотина, или
 - ингибитора моноаминоксидазы (ИМАО), или
 - любого другого активного начала, которое продемонстрировало эффективность в помощи в прекращении потребления табака, например, антидепрессанта, такого как
 20 бупропион, доксепин, нортриптилин, или транквилизатора, такого как буспирон, или клонидина.

В фармацевтических композициях по настоящему изобретению для перорального, сублингвального, трансдермального, внутримышечного, внутривенного, подкожного, местного или ректального введения активное начало, одно или в комбинации с другим
 25 активным началом, может быть введено животным и людям в стандартной форме введения, в виде смеси с традиционными фармацевтическими носителями. Пригодные стандартные формы введения включают пероральные формы, такие как таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, порошки, гранулы, жевательные резинки и пероральные растворы или суспензии, сублингвальные и трансбуккальные формы введения, аэрозоли,
 30 имплантаты, местные, трансдермальные, подкожные, внутримышечные, внутривенные, интраназальные или внутриглазные формы введения и ректальные формы введения.

Активное(ые) начало(а) в фармацевтических композициях по настоящему изобретению обычно приготовлено(ы) в виде единиц дозировки. Единица дозировки содержит от 0,5 до 300 мг, полезнее - от 5 до 60 мг и предпочтительно от 5 до 40 мг на единицу дозировки
 35 для суточного введения один или более чем один раз в сутки.

Хотя такие дозировки являются примерами обычных ситуаций, могут быть особые случаи, когда подходящими являются более высокие или низкие дозировки, и такие дозировки также составляют часть изобретения. В соответствии с обычной практикой дозировку, которая является подходящей, для каждого пациента определяет врач в
 40 соответствии со способом введения, возрастом, массой тела и ответом указанного пациента.

Когда готовят твердую композицию в форме таблеток, увлажняющее вещество, такое как лаурилсульфат натрия, может быть добавлен к микронизированному или немикронизированному активному началу(ам), и все это может быть смешано с
 45 фармацевтическим носителем, таким как диоксид кремния, крахмал, лактоза, стеарат магния, тальк или тому подобное. Таблетки могут быть покрыты сахарозой, различными полимерами или другими подходящими материалами или, альтернативно, их можно изготовить таким образом, чтобы они имели пролонгированную или отсроченную активность и так, чтобы они непрерывно высвобождали заданное количество активного
 50 начала.

Препарат в форме желатиновых капсул готовят путем смешивания активного(ых) начала(начал) с разбавителем, таким как гликоль или эфир глицерина и включения полученной смеси в мягкие или твердые желатиновые капсулы.

Препарат в форме сиропа или эликсира может содержать активное(ые) начало(а) вместе с подсластителем, предпочтительно некалорийным подслащающим веществом, метилпарабеном и пропилпарабеном в качестве антисептиков, а также интенсификатором вкуса и аромата и подходящим красителем.

5 Диспергируемые в воде порошки или гранулы могут содержать активное(ые) начало(а) в смеси с диспергирующими или увлажняющими агентами либо суспендирующими агентами, такими как поливинилпирролидон или поливидон, а также вместе с подслащающими веществами или интенсификаторами вкуса и аромата.

10 Для ректального введения применяют суппозитории, которые приготавливают со связующими веществами, плавящимися при температуре в прямой кишке, например, масло какао или полиэтиленгликолями.

Водные суспензии, изотонические солевые растворы или стерильные инъекционные растворы, которые содержат фармакологически совместимые диспергирующие агенты и/или солюбилизующие агенты, например пропиленгликоль или бутиленгликоль, 15 используют для парентерального введения.

Так, приготовления водного раствора для внутривенной инъекции возможно использовать сорастворитель, например спирт, такой как этанол, или гликоль, такой как полиэтиленгликоль или пропиленгликоль, и гидрофильной поверхностно-активное 20 вещество, например полисорбат 80. Чтобы приготовить масляный раствор для внутримышечной инъекции, активное начало может быть растворено в триглицериде или эфире глицерина.

Пластыри в многослойной форме или с резервуаром, в которых активное начало находится в спиртовом растворе, могут применяться для трансдермального введения.

25 Активное(ые) начало(а) также можно приготовить в виде препарата в форме микрокапсул или микросфер, возможно с одним или более чем одним носителем или добавкой.

Активное(ые) начало(а) также может(могут) быть представлено(ы) в форме комплекса с циклодекстрином, например α -, β - или γ -циклодекстрином, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином или метил- β -циклодекстрином.

30 К формам с пролонгированным высвобождением, которые пригодны в случае лечения хронических заболеваний и которые могут быть использованы, относятся также имплантаты. Такие имплантаты могут быть приготовлены в форме масляной суспензии или в форме суспензии микросфер в изотонической среде.

Предпочтительно соединение А вводят перорально, принимая с дозировкой один раз в 35 сутки.

В соответствии с другим аспектом изобретения соединение А, его фармацевтически приемлемая соль или их сольват и другое активное начало, комбинируемое с ним, объединенные, могут быть введены одновременно, отдельно или последовательно для 40 помощи в прекращении потребления табака.

Выражение “одновременное применение” означает введение соединений композиции по изобретению в одной и той же фармацевтической форме.

Выражение “раздельное применение” означает введение в одно и то же время двух соединений композиции по изобретению, при котором каждое соединение находится в 45 отдельной фармацевтической форме.

Выражение “последовательное применение” означает введение последовательно первого соединения композиции по изобретению в одной фармацевтической форме, а 50 затем второго соединения композиции по изобретению в другой фармацевтической форме.

В случае этого “последовательного введения” время, проходящее между введением первого соединения композиции по изобретению и введением второго соединения той же 50 композиции, обычно не превышает 24 часа.

Фармацевтические формы, содержащие или только одно из соединений, составляющих композицию, или комбинацию обоих соединений, которые могут быть использованы при различных типах применения, описанных выше, могут быть пригодны, например, для

перорального, назального, парентерального или трансдермального введения.

Так, в случае “раздельного применения” и “последовательного применения” две разных фармацевтических формы могут быть предназначены для одного и того же пути введения или для разных путей введения (перорального и трансдермального, или перорального и назального, или парентерального и трансдермального и т.д.).

Изобретение, таким образом, относится также к набору для помощи в прекращении потребления табака, содержащего соединение А и другое активное начало для помощи в прекращении потребления табака, где указанное соединение А и указанное активное начало находятся в отдельных отделениях и в упаковке, которая может быть одинаковой или разной, и предназначены для одновременного, раздельного или последовательного введения. Указанное активное начало предпочтительно выбрано из:

- никотина, агониста никотина или частичного агониста никотина, или
- ингибитора моноаминоксидазы (ИМАО), или
- любого другого активного начала, которое продемонстрировало эффективность в

помощи в прекращении потребления табака, например антидепрессанта, такого как бупропион, доксепин, нортриптилин, или транквилизатора, такого как буспирон, или клонидина.

В соответствии с другим аспектом изобретение также относится к способу помощи в прекращении потребления табака, при котором потребителю никотина вводят терапевтически эффективное количество соединения А, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

Эффекты соединения А изучали на крысах, на модели, которая прогнозирует эффекты на никотиновую зависимость: самостоятельное введение никотина в соответствии с W.T.Comgal and al. Psychopharmacology, 1989, 99, 473-478.

Соединение А, вводимое в дозах 0,3 и 1 мг/кг снижает статистически значимым образом число никотиновых инъекций крысам, которые научились самостоятельно вводить никотин внутривенно.

Таким образом, положительные эффекты соединения А наблюдали на этих двух моделях.

Двойное слепое исследование осуществляли с индивидуумами, которые выкуривали более 15 сигарет в сутки и которые проявили симптомы никотиновой зависимости. Пациенты получали 40 мг соединения А в сутки в течение 10 недель, включая 2 недели перед началом синдрома отмены табака. В группе, которую лечили, наблюдали более высокий уровень воздержания по сравнению с группой, получавшей плацебо, в частности, в течение последних четырех недель лечения. Синдром отмены табака подтверждали с помощью еженедельного измерения уровней выдыхаемой окиси углерода и котинина в плазме крови.

Пример 1: желатиновые капсулы, содержащие дозу соединения А 5 мг:

Микронизированное соединение А 5,00 мг

Кукурузный крахмал 51,00 мг

Моногидрат лактозы 99,33 мг

Поливидон 4,30 мг

Лаурилсульфат натрия 0,17 мг

Поперечно-сшитая натрий-карбоксиметилцеллюлоза 8,50 мг

Очищенная вода: сколько требуется

для влажной грануляции

Стеарат магния 1,70 мг

Для заполненной непрозрачной белой желатиновой капсулы №3, содержащей 170 мг

Пример 2: желатиновая капсула, содержащая дозу соединения А 10 мг:

Микронизированное соединение А 10,00 мг

Кукурузный крахмал 51,00 мг

Моногидрат лактозы 94,33 мг

Поливидон 4,30 мг

Лаурилсульфат натрия 0,17 мг

Поперечно-сшитая натрий-карбоксиметилцеллюлоза 8,50 мг

Очищенная вода: сколько требуется

для влажной грануляции

5 Стеарат магния 1,70 мг

Для заполненной непрозрачной белой желатиновой капсулы №3, содержащей 170 мг

Пример 3: желатиновая капсула, содержащая дозу соединения А 20 мг:

Микронизированное соединение А 20,00 мг

Кукурузный крахмал 51,00 мг

10 Моногидрат лактозы 84,33 мг

Поливидон 4,30 мг

Лаурилсульфат натрия 0,17 мг

Поперечно-сшитая натрий-карбоксиметилцеллюлоза 8,50 мг

Очищенная вода: сколько требуется

15 для влажной грануляции

Стеарат магния 1,70 мг

Для заполненной непрозрачной белой желатиновой капсулы, содержащей 170 мг

Пример 4: таблетка, содержащая дозу соединения А 10 мг:

Микронизированное соединение А 10,00 мг

20 Кукурузный крахмал 50,00 мг

Моногидрат лактозы 200 меш 211,50 мг

Гидроксипропилметилцеллюлоза 6 сПз 9,00 мг

Натрий-карбоксиметилкрахмал 15,00 мг

Лаурилсульфат натрия 1,50 мг

25 Стеарат магния 3,00 мг

Очищенная вода: сколько требуется

Для таблетки, по завершении содержащей 300 мг

Пример 5: таблетка, содержащая 30 мг дозу соединения А:

Микронизированное соединение А 30,00 мг

30 Кукурузный крахмал 80,00 мг

Моногидрат лактозы 200 меш 252,00 мг

Повидон К 30 12,00 мг

Сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия 20,00 мг

Лаурилсульфат натрия 2,00 мг

35 Стеарат магния 4,00 мг

Очищенная вода: сколько требуется

Для таблетки, по завершении содержащей 400 мг

Формула изобретения

40 1. Применение N-пиперидино-5-(4-хлорфенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-4-метилпиразол-3-карбоксамида, его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата для приготовления лекарственных продуктов, которые полезны для помощи в прекращении потребления табака, в лечении никотиновой зависимости и/или в лечении симптомов синдрома отмены никотина.

45 2. Фармацевтическая композиция для помощи в прекращении потребления табака, для лечения никотиновой зависимости и/или для лечения симптомов синдрома отмены никотина, содержащая эффективное количество N-пиперидино-5-(4-хлорфенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-4-метилпиразол-3-карбоксамида, его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата.

50 3. Способ помощи в прекращении потребления табака, лечения никотиновой зависимости и/или лечения симптомов синдрома отмены никотина, при котором потребителю никотина вводят терапевтически эффективное количество N-пиперидино-5-(4-хлорфенил)-1-(2,4-дихлорфенил)-4-метилпиразол-3-карбоксамида, его фармацевтически

приемлемой соли или их сольвата.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50