



(19) **UA** (11) **45 303** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 231/12 A, C 07D 401/12**
B, A 61K 31/4155 B

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 94119064, 24.11.1994
(24) Дата начала действия патента: 15.04.2002
(30) Приоритет: 02.12.1993 FR 9314444
20.07.1994 FR 9408974
(46) Дата публикации: 15.04.2002

(72) Изобретатель:
Франсис Барт, FR,
Пьер Казелла, FR,
Кристиан Конги, FR,
Серж Мартинез, FR,
Мюрель Ринальди, FR,
Жиль Анн-Аршар, FR
(73) Патентовладелец:
САНОФИ - СИНТЕЛЯБО, FR

(54) N-ПИПЕРИДИНО-5-/4-ХЛОРФЕНИЛ/-1-/2,4-ДИХЛОРФЕНИЛ/-4-МЕТИЛПИРАЗОЛ-3-КАРБОКСАМИД ИЛИ ЕГО СОЛИ, ИЛИ ИХ СОЛЬВАТЫ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:
Замещенный
N-пиперидино-5-/4-хлорфенил/-1-/2,4-дихлорфенил/-4-метилпиразол
-3-карбоксамид и его соли являются эффективными антагонистами центральных рецепторов каннабиноидов. Способ его получения и фармацевтическая композиция на

их основе.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2002, N 4, 15.04.2002. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **45 303** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 231/12 A, C 07D 401/12**
B, A 61K 31/4155 B

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 94119064, 24.11.1994

(24) Effective date for property rights: 15.04.2002

(30) Priority: 02.12.1993 FR 9314444
20.07.1994 FR 9408974

(46) Publication date: 15.04.2002

(72) Inventor:

Francis Bart, FR,
Pierre Kasella, FR,
Christian Congy, FR,
Suerge Martinis, FR,
Murele Rinaldy, FR,
Jil Ann-Arshar, FR

(73) Proprietor:

SANOFI - SINTELIABO, FR

(54) N-PIPERIDINO-5-/4-CHLORPHENYL/-1-/2,4-DICHLORPHENYL/-4-METHYLPYRAZOLE-3-CARBOXAMID OR ITS SALTS, OR ITS SOLVENTS, A METHOD OF ITS PRODUCING AND A PHARMACEUTICAL COMPOSITION ON ITS BASE

(57) Abstract:

A substituted

N-piperidino-5-/4-chlorophenyl/-1-/2,4-dichlorophenyl/-4-methylpyrazole-3-carboxamide and its salts are the effective antagonists for the central receptors of the cannabinoids, a method of its production and a pharmaceutical composition on

its base.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2002, N 4, 15.04.2002. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **45 303** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 231/12 A, C 07D 401/12**
B, A 61K 31/4155 B

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
94119064, 24.11.1994

(24) Дата набуття чинності: 15.04.2002

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 02.12.1993 FR 9314444
20.07.1994 FR 9408974

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.04.2002

(72) Винахідник(и):

Франсіс Барт , FR,
Пієр Казелла , FR,
Крістіан Конгі , FR,
Серж Мартінез , FR,
Мюрель Рінальді , FR,
Жіль Анн-Аршар , FR

(73) Власник(и):

САНОФІ - СІНТЕЛЯБО, FR

(54) N-ПІПЕРИДИНО-5-/4-ХЛОРФЕНІЛ/-1-/2,4-ДИХЛОРФЕНІЛ/-4-МЕТИЛПІРАЗОЛ-3-КАРБОКСАМІД АБО ЙОГО СОЛІ, АБО ЇХ СОЛЬВАТИ, СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

(57) Реферат:

Заміщений
N-піперидино-5-/4-хлорфеніл/-1-/2,4-дихлорфеніл/-
4-метилпіразол
-3-карбоксамід і його солі є ефективними

антагоністами центральних
рецепторів канабіноїдів. Спосіб його
отримання і фармацевтична композиція на
їх основі.

Опис винаходу

Настоящее изобретение относится к новому производному пиразола и его солям, способу его приготовления и фармацевтическим составам, содержащим это производное.

В литературе описаны многие производные пиразола; в частности, в заявке на европейский патент EP-A-268554 и заявке на патент Германии DE-A-3910248 описаны пиразолы, обладающие гербицидными свойствами; в заявке на европейский патент EP-A-430186 и заявке на патент Японии JP-A-3031840 описаны соединения, пригодные для использования в фотографическом деле, а в заявке на европейский патент EP-A-418845 описаны пиразолы, обладающие противовоспалительной, болеутоляющей и противотромбозной активностью.

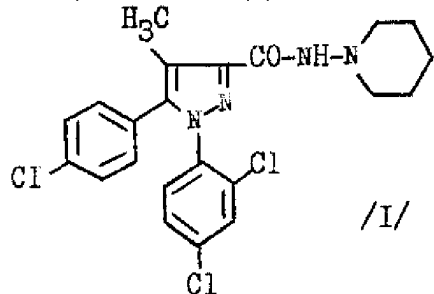
В настоящее время было установлено, что N-пиперидино-3-пиразолкарбоксамид обладает очень хорошим сродством к рецепторам каннабиноидов и пригоден для использования при терапевтическом лечении, применение конопли при котором известно.

Δ^9 - THC является основным действующим веществом, экстрагированным из Cannabis sativa /Тьюнер, 1985г.; в журнале "Marijuana", том 84, Изд. Харви, Д. И. грек., ИРЛ пресс, Оксфорд/.

Действие каннабиноидов возникает вследствие взаимодействия со специфическими рецепторами высокого сродства, которые имеются на центральном /Дивейн и др., журнал "Molecular Pharmacology", 1988г., том 34, сс. 605 - 613/ и периферическом уровнях /Най и др., журнал "The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics" 1985г., том 234, сс. 784 - 791; Камински и др., 1992г., журнал "Molecular Pharmacology", том 42, сс. 736 - 742; Мунро и др., журнал "Nature", 1993г., том 365, сс. 61 - 65/.

Исследование этого рецептора стало возможным благодаря получению таких специфических синтетических лигандов, как агонисты WIN 55212-2 /Журнал "J. Pharmacol. Exp. Ther.", 1993г., том 264, сс. 1352 - 1363/ или CP 55940 /журнал "J. Pharmacol. Exp. Ther.", 1988г., том 247, сс. 1046 - 1051/.

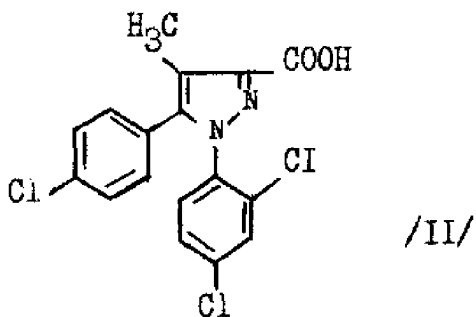
В соответствии с одним из своих аспектов настоящее изобретение относится к N-пиперидино-5-/4-хлорфенил/-1-/2,4-дихлорфенил/-4-метилпиразол-3-карбоксамиду, который имеет формулу:



а также к его солям, приемлемым с фармацевтической точки зрения, и их сольватам.

Приемлемые с фармацевтической точки зрения соли соединения II/ включают в себя соли подкисления, например хлоргидрат, бром-гидрат, сульфат, гидрогеносульфат, дигидрогенофосфат, метансульфонат, метилсульфат, малеинат, оксалат, фумарат, 2-нафталинсульфонат, гликонат, глюконат, цитрат, изотионат, паратолуолеульфонат.

В соответствии с другим из своих аспектов настоящее изобретение относится к способу приготовления указанного выше соединения II/, его солей и их сольватов, характеризующемуся тем, что функциональное производное 5-/4-хлорфенил/-1-/2,4-дихлорфенил/-4-метилпиразол-3-карбоновой кислоты, имеющей формулу:



обрабатывается вместе с 1-аминопиперидином в органическом растворителе и в присутствии основания, и в случае необходимости полученное таким образом соединение преобразуется в одну из его солей или в один из сольватов этих солей.

В качестве функционального производного кислоты III/ можно использовать хлорангидрид кислоты, ангидрид, смешанный ангидрид, алкиловый эфир в C₁ - C₄, в котором алкил является правовращающим или имеет разветвленную цепь, активированный эфир, например эфир p-нитрофенила, или свободную кислоту, надлежащим образом активированную, например, N, N-дициклогексилкарбодиимидом или гексафторфосфатом бензотриазол-N-оксотрис/диметиламин/фосфония /БОФ/.

Следовательно, при осуществлении предлагаемого изобретением способа можно вызвать реакцию хлорида 5-/4-хлорфенил/-1-/2,4-дихлорфенил/-4-метилпиразол-3-карбоновой кислоты, полученной в результате реакции

хлорида тионила в кислоте, имеющей формулу /III/, с 1-аминопиперидином, и таком растворителе, как дихлорметан, а также в инертной среде при температуре от 0°C до температуры окружающей среды в присутствии такого основания, как триэтиламин.

Один вариант осуществления способа заключается в приготовлении смешанного ангидрида кислоты, имеющей формулу /III/, путем реакции этилового эфира хлоругольной кислоты с кислотой, имеющей формулу /III/, в присутствии такого основания, как триэтиламин, а также путем его реагирования с 1-аминопиперидином в таком растворителе, как дихлорметан в инертной среде при температуре окружающей среды и в присутствии такого основания, как триэтиламин.

Полученное таким образом соединение, имеющее формулу /III/, выделяется в виде свободного основания, соли или сольвата при помощи известных методов.

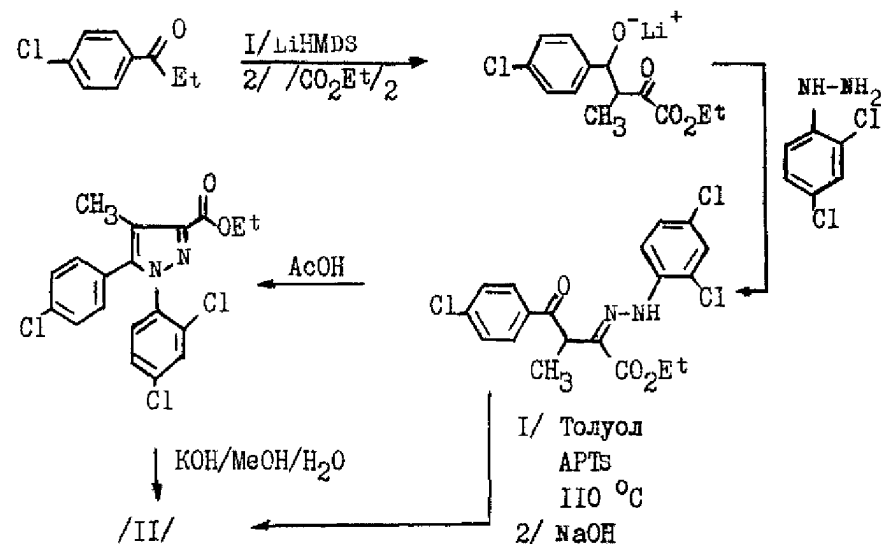
Соединение, имеющее формулу /II/, может быть выделено в виде одной из своих солей, например хлоргидрата или оксалата; в этом случае свободное основание может быть получено путем нейтрализации указанной соли минеральным или органическим основанием, например гидроокисью натрия или аммония, триэтиламином или щелочным карбонатом или бикарбонатом, например карбонатом или бикарбонатом натрия или калия, и преобразовано в другую соль, например в метансульфонат, фумарат или 2-нафталинсульфонат.

Когда соединение /II/ получают в виде свободного основания, то солеобразование осуществляется в органическом растворителе путем обработки выбранной кислотой. В результате обработки свободного основания, растворенного, например, в таком эфире, как диэтиловый, или в ацетоне, раствором кислоты в том же растворителе получают соответствующую соль, которая выделяется при помощи классических методов.

Кислота, которая имеет формулу /III/, используемая в качестве исходного соединения для осуществления предлагаемого изобретением способа может приготавливаться при помощи классических методов. Некоторые из этих методов иллюстрируются подробно в описанных ниже ПРИГОТОВЛЕНИЯХ.

Приготовления 1 и 2 являются близкими. Они осуществляются в соответствии с описанной ниже схемой реакции /Способ 1/.

СПОСОБ I



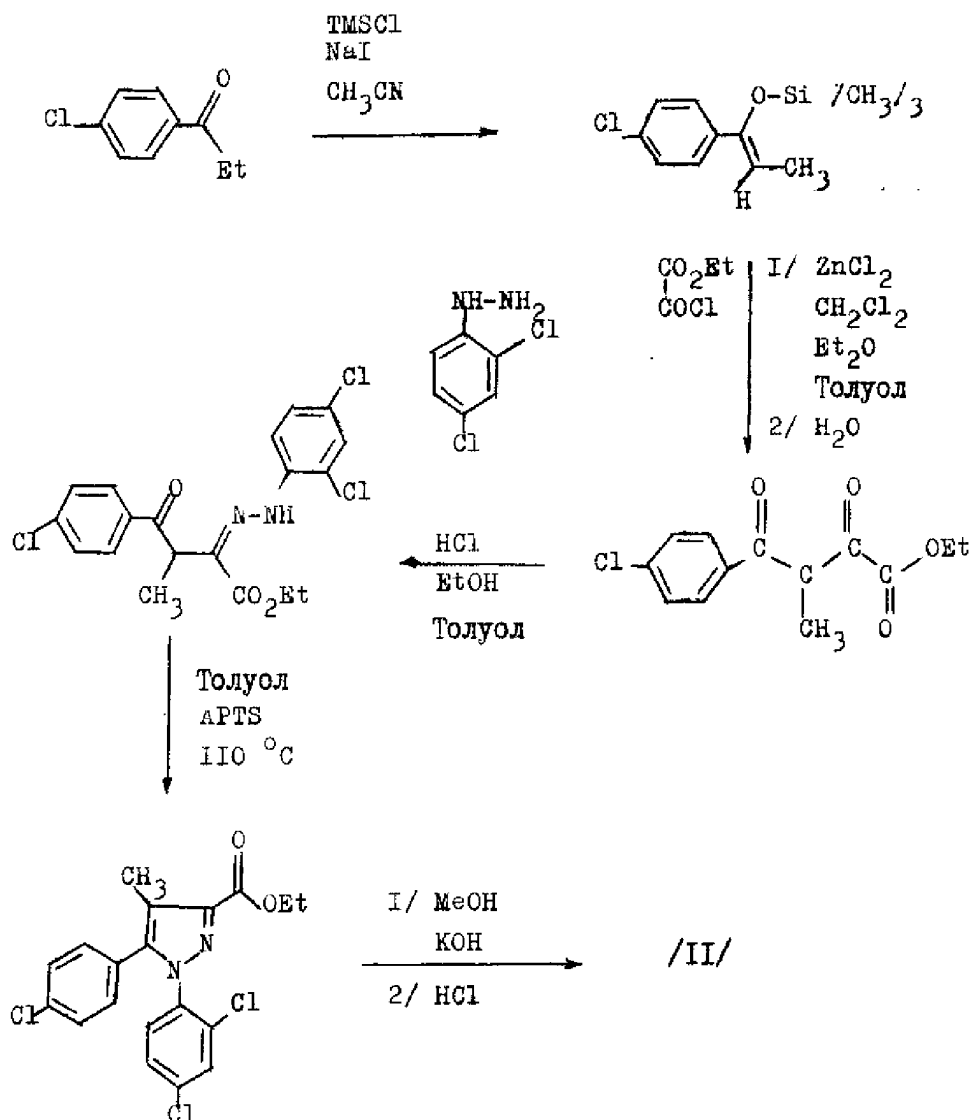
LiHMDS: литиевая соль гексаметилдисилазана.

APTс: паратолуолсульфоновая кислота.

Первый этап осуществляется по журналу "J. Heterocyclic Chem.", 1989г., том 26, с. 1389.

Приготовление 3 осуществляется по схеме, описанной ниже /Способ 2/.

СПОСОБ 2



ТМССl: хлортриметидсилан

APTS: паратолуолсульфоновая кислота.

Первый этап осуществляется по Е. С. Швейцеру /журнал "J. Org. Chem.", 1987г., том 52, сс. 1324 - 1332/.

Второй этап осуществляется по Р. Е. Тирпаку и др. /журнал "J. Org. Chem.", 1982 г., том 47, сс/ 5099 - 5102/.

Другой реактив, который используется для осуществления предлагаемого настоящим изобретением способа, 1-аминопиперидин, является продуктом, выпускаемым промышленностью.

В экспериментальных условиях, описанный Дивейном и др. в журнале "Molecular Pharmacology", 1988г., том. 34, сс. 605 - 613, соединение, имеющее формулу II/, обладает in vitro очень хорошим сродством к центральным рецепторам каннабиноидов.

В частности, предлагаемое изобретением соединение в данном виде или в виде одной из приемлемых с фармацевтической точки зрения его солей является эффективным и избирательным антагонистом центральных рецепторов каннабиноидов, имеющих один K_i приблизительно в 2нМ. На центральный рецептор оно действует в 500 - 1000 раз сильнее, чем на периферический рецептор; оно действует при введении оральным путем и преодолевает гематоэнцефалический барьер.

Хорошее проникновение предлагаемого изобретением соединения в центральную нервную систему, а также его антагонистический характер, подтверждаются результатами, полученными на модели антагонизма гипотермии, вызываемой агонистом рецепторов каннабиноидов. В частности, предлагаемое изобретением соединение создает противодействие гипотермии, которая была вызвана агонистом WIN 55212-2 у мышей при DE₅₀ в 0,3мг/кг i.p. и 0,4мг/кг на массу костей; во время этих испытаний /Пертуйи Р. Ж. в журнале "Marijuana", том 84, Изд. Харви, Д. И. грек., ИРЛ пресс, Оксфорд, 1985г., сс. 263 - 277/ продолжительность действия соединения после введения оральным путем дозы в 3мг/кг составляла 8 - 10 часов.

Кроме того, соединение II/, введенное в данном виде подкожно, улучшает мнестические возможности крысы при испытаниях центральной памяти /А. Перью и др., журнал "Psychopharmacology", 1989г., том 97, сс. 262 - 268/.

Благодаря своим замечательным свойствам, в частности своему сильному сродству, избирательности центрального рецептора и способности преодолевать гематоэнцефалический барьер, соединение II/ в данном

виде или, в случае необходимости, в виде приемлемой с фармацевтической точки зрения соли или сольвата может использоваться в качестве действующего начала лекарственных средств, предназначенных для лечения заболеваний центральной нервной системы млекопитающих.

Токсичность соединения /I/ совместима с его использованием в качестве психотропного лекарственного средства, в частности для лечения эмоциональных расстройств, тревожных состояний, состояний раздражения, приступов рвоты, мнестических расстройств, расстройства познавательных способностей, невропатии, мигрени, стресса, болезней психосоматического происхождения, эпилепсии, дискинезии или болезни Паркинсона.

В соответствии с изобретением соединение // может также использоваться в качестве лекарственного средства при расстройствах аппетита, в частности в качестве анорексического средства, для лечения шизофрении, бредовых состояний, общих психических расстройств, а также расстройств, связанных с употреблением психотропных веществ. Кроме того, предлагаемое изобретением соединение // может использоваться в качестве лекарственного средства при осуществлении противораковой химиотерапии.

Использование предлагаемого соединения в качестве лекарственного средства при расстройствах аппетита, для лечения тревожных состояний, состояний раздражения, шизофрении, психических расстройств, мнестических расстройств, расстройства познавательных способностей и дискинезии, а также его использование при осуществлении противораковой химиотерапии, составляет дальнейший аспект настоящего изобретения.

Предлагаемое изобретением соединение обычно вводится в единицах доз.

Эти единицы доз преимущественно точно указаны в фармацевтических составах, в которых действующее вещество смешивается с фармацевтическим эксципиентом.

Таким образом, в соответствии с другим из своих аспектов настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам, содержащим в качестве действующего вещества соединение, имеющее формулу //, или одну из приемлемых с фармацевтической точки зрения его солей или один из сольватов этих солей.

Указанное выше соединение, имеющее формулу //, и его соли, приемлемые с фармацевтической точки зрения, могут использоваться в виде дневных доз в 0,01 - 100мг на килограмм массы подлежащего лечению млекопитающего, преимущественно в виде дневных доз в 0,1 - 50мг/кг. Что касается людей, то доза может изменяться в пределах предпочтительно 0,5 - 4000мг в день, в частности в пределах 2,5 - 1000мг в зависимости от возраста пациента или типа лечения: профилактического или лечебного.

В предлагаемых изобретением фармацевтических составах для орального, подъязычного, подкожного, внутримышечного, внутривенного, чрезкожного, локального или ректального введения людям и животным действующее вещество может вводиться в унитарном виде, в смеси с классическими фармацевтическими основами. Соответствующие унитарные виды введения представляют собой вводимые орально таблетки, желатинозные капсулы, порошки, гранулы и растворы или оральные взвеси, виды подъязычного и буккального введения, аэрозоли, подкожные трансплантаты, виды подкожного, внутримышечного, внутривенного или внутривидного введения, а также виды ректального введения.

В предлагаемых изобретением фармацевтических составах действующее вещество обычно точно указывается в единицах доз, содержащих 0,5 - 1000мг, преимущественно 1 - 500мг, и предпочтительно 2 - 200мг указанного действующего вещества на единицу дозы для ежедневного приема.

Когда приготавливают твердый состав в виде таблеток, то в действующее вещество, измельченное или неизмельченное, может быть добавлено увлажняющее вещество, например лаурилсульфат натрия, и все перемешивают с фармацевтическим связующим, например с двуокисью кремния, крахмалом, лактозой, стеаратом магния, тальком или другим подобным веществом. Таблетки можно покрывать сахарозой, различными полимерами или другими соответствующими веществами или же обрабатывать их таким образом, чтобы они обладали продолжительной или замедленной активностью и освобождали непрерывным образом заданное количество действующего вещества.

Препарат в желатинозной капсуле получают путем смешивания действующего вещества с таким разбавителем, как глицерин или эфир глицерина, и последующего введения полученной смеси в мягкие или твердые желатинозные капсулы.

Препарат в виде сиропа или эликсира может содержать действующее вещество совместно с подслащенным, предпочтительно некалорийным, метилпарабеном и пропилпарабеном в качестве антисептика, а также агент, придающий вкусовые ощущения, и соответствующий краситель.

Порошки или гранулы, диспергируемые в воде, могут содержать действующее вещество в смеси с диспергирующими, увлажняющими или суспендирующими веществами, например с поливинилпирролидином, а также с подслащающими веществами или веществами, которые корректируют вкусовые ощущения.

Для ректального введения прибегают к суппозиториям, которые приготавливают при помощи связующих, плавящихся при ректальной температуре, например при помощи масла какао или полиэтиленгликолей.

Для парентерального введения используют водные суспензии, солевые изотонические растворы или стерильные и инъекционные растворы, которые содержат диспергирующие вещества и /или/ фармацевтически совместимые солидизаторы, например пропиленгликоль или полиэтиленгликоль.

Следовательно, чтобы приготовить водный раствор, который вводится внутривенно, можно использовать сорастворитель: спирт, например этанол, глицерин, например полиэтиленгликоль или пропиленгликоль, а также гидрофильное поверхностно-активное вещество, например Tween® 80. Чтобы приготовить маслянистый раствор, который вводится внутримышечно, можно растворить действующее вещество в триглицериде или эфире глицерина.

Для чрезкожного введения можно использовать многослойные лоскуты или сосуды, в которых действующее вещество растворено в спирте.

Действующее вещество может также иметь вид микрокапсул или микрошариков с одной или несколькими основами или добавками в случае необходимости.

Действующее вещество может также иметь вид комплекса с циклодекстрином, например с α -, β - или γ -циклодекстрином, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином или метил- β -циклодекстрином.

В числе препаратов с продолжительным выделением действующего вещества, применимых в случае лечения хронических заболеваний, можно использовать подкожные трансплантаты. Они могут приготавливаться в виде суспензии микрошариков в изотонической среде.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют изобретение, но ни в коей мере не ограничивают его.

Температура плавления или разложения веществ, F, измерялась при помощи капиллярной трубки и аппарата Тоттоли /Tottoli/; в некоторых случаях для измерения температуры плавления применялся дифференциальный калориметрический анализ /DSC/.

При описании приготовления и в примерах используются следующие сокращения:

THF: тетрагидрофуран

Ether: ддэтиловый спирт

Ether iso: диизопропиловый эфир

EtOH: этанол

AcOEt: этилацетат

MeOH метанол

DCM: дихлорметан

KOH: гидроокись калия

AcOH: уксусная кислота

HCl: хлористоводородная кислота

NaCl: хлорид натрия

TA: температура окружающей среды

DSC: дифференциальный калориметрический анализ

F: температура плавления

Для интерпретации спектров ЯМР используются следующие сокращения:

s: синглет

d: дублет

t: триплет

q: четыреплет

m: мультиплет или массив

ПРИГОТОВЛЕНИЕ 1

A/ Литиевая соль 4-/4-хлорфенил-/3-метил-4-окси-2-оксобут-3--эноатэтила.

В азотной среде в 500мл ether добавляют 125мл раствора литиевой соли гексаметилдисилазана в THF с молярной концентрацией 1моль/л. Охлаждают до температуры -78°C и добавляют по капле 21г 4-хлорпропиофенона в 100мл ether. После перемешивания в течение 45 минут быстро добавляют 19,2мл этилоксалата и продолжают перемешивание в течение 16 часов, повышая температуру до TA. Образовавшийся осадок фильтруют, промывают в ether и сушат в вакууме. Получают 12,6г ожидаемого продукта.

B/ Этиловый эфир 5-/4-хлорфенил-/1-/2,4-дихлорфенил-/4-метил-пиразол-3-карбоновой кислоты.

В раствор 12,6г литиевой соли, полученной на предыдущем этапе, в 70мл EtOH добавляют 9,8г 2,4-дихлорфенилгидразина и осуществляют перемешивание в течение 16 часов при TA. Образовавшийся осадок фильтруют, промывают в EtOH, затем в ether и сушат в вакууме. Получают 12,6г гидразона, который растворяют в 100мл AcOH. Реакционную смесь нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 24 часов, затем выливают в 500мл ледяной воды. Экстрагирование осуществляют при помощи AcOEt, промывают в воде, в насыщенном растворе NaCl, сушат на сульфате магния и выпаривают в вакууме. После кристаллизации в ether iso получают ожидаемый продукт, m = 9,6г, F = 124°C.

B/ 5-/4-хлорфенил-/1-/2,4-дихлорфенил-/4-метилпиразол-3-карбоновая кислота.

В раствор 9,6г полученного на предыдущем этапе эфира в 70мл MeOH добавляют раствор 3,3г KOH в 70мл воды и нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь выливают в 200мл ледяной воды, подкисляют до pH = 1 путем добавления 10%-ного раствора HCl, фильтруют образовавшийся осадок, промывают в воде и сушат в вакууме. Получают 8,8г ожидаемой кислоты, F = 211°C.

Приготовление 1 улучшается при использовании рабочих условий, описанных ниже в приготовлении 2.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ 2

A/ Литиевая соль 4-/4-хлорфенил-/3-метид-4-окси-2-оксобут-3-эноатэтила

В реакторе с азотной средой в 10,1 литра метилциклогексана растворяют 2008г литиевой соли гексаметилсилазана. При температуре 20°C $\pm$ 5°C медленно добавляют раствор 1686г 4-хлорпропи-офенона в 4 литрах метилциклогексана. После 4 часов 30 минут перемешивания при температуре 20°C $\pm$ 5°C в течение 35 минут добавляют 1607г этилоксалата. При той же температуре перемешивание продолжают в течение 17 часов. Образовавшееся твердое вещество фильтруют, промывают в метшциклогексане и сушат в вакууме /масса полученного продукта: 1931г/.

B/ 5-/4-хлорфенил-/1-/2,4-дихлорфенил-/4-метилпиразол-3-карбоновая кислота

1/ В реакторе с азотной средой в 11 литрах этанола растворяют 1921г полученной на предыдущем этапе литиевой соли. При температуре 20°C $\pm$ 5°C добавляют непосредственно 1493г хлоргидрата 2,4-дихлорфенилгидразина. Перемешивают в течение 1 часа, затем добавляют 2,88 литра деионизированной

воды и продолжают перемешивание в течение 17 часов при температуре $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Образовавшийся осадок фильтруют, промывают в 80%-ном /объемная доля/ этаноле и сушат в вакууме /масса полученного гидразона = 2280г/, $F = 140^{\circ}\text{C}$.

2/ В реакторе с азотной средой в 11,3 литра толуола растворяют 2267г гидразона. Добавляют 201,6г паратолуолсульфониловой кислоты и нагревают толуол в колбе с обратным холодильником в течение 3 часов. Охлаждают до температуры $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ и удаляют паратолуолсульфониловую кислоту путем экстракции деионизированной водой. В толуоловый раствор добавляют 120,75г хлорида бензилтриэтиламмония и 636г NaOH, растворенной в 1180мл денонсированной воды. При хорошем перемешивании нагревают в течение 4 часов до температуры $68^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, затем нейтрализуют гидроокись натрия и окисляют реакционную смесь 1500 миллилитрами хлористоводородной кислоты / $d = 1,19$ /. Охлаждают до температуры $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, фильтруют образовавшийся осадок, промывают в толуоле, в деионизированной воде и сушат в вакууме /масса полученного продукта: 1585г/, $F = 210^{\circ}\text{C}$.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ 3

А/ 1-/4-хлорфенил-/1-триметилсилилоксипропен

В азотной среде при температуре $20^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ в 12,55г триэтиламина медленно добавляют 13,47г хлортритетилсилана. Поддерживая температуру на уровне $18^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, продолжают добавление реагентов, добавляя 16,86г 4-хлорпропиофенона /эндотермическая смесь/, затем раствор 18,58г иодида натрия в 125мл ацетонитрила. После этого в течение 3 часов осуществляют нагревание до $40^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Удаляют ацетонитрил при пониженном давлении и к твердому остатку добавляют 150мл толуола. При пониженном давлении перегоняют 50мл растворителя, чтобы захватить остаточный ацетонитрил. Минералы извлекают при помощи 100мл ледяной воды, органическую фазу промывают в 100мл ледяной воды и сушат на сульфате магния. Толуол удаляют при пониженном давлении, и в течение 15 часов завершают удаление растворителей при температуре 60°C и давлении 1мбар /масса полученного жидкого масла: 22,70г/.

ЯМР при 200МГц / CDCl_3 /

0,13 миллионной части: s : 9H

1,7 миллионной части: d : 3H

5,28 миллионной части: q : 1H

7,21 - 7,39 миллионной части: m : 4H

Б/ 3-/4-хлорбензоил-/3-метилпируватэтил

В азотной среде в 50мл толуола суспендируют 10г безводного хлорида цинка. Остаточную воду устраняют в течение 1 часа путем азеотропного захвата при атмосферном давлении. Охлаждают до температуры $20^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, добавляют 20мл толуола и 11,5мл этилового эфира. При температуре $0^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ медленно добавляют 17,0г этилхлорглюксилата, растворенного в 20мл дихлорметана. При той же температуре в течение 1 часа 30 минут добавляют 14,5г продукта, полученного во время предыдущего этапа. Позволяют температуре повыситься до TA , а затем в течение 4 часов подогревают до температуры 45°C . Органическую фазу промывают раствором гидрогенокарбоната натрия, водой и сушат на сульфате магния. Растворители удаляются при пониженном давлении /масса полученного жидкого масла: 17,6г/.

ЯМР при 200 МГц / CDCl_3 /

1,25 миллионной части: t : 3H

1,35 миллионной части: d : 3H

4,20 миллионной части: q : 2H

4,93 миллионной части: q : 1H

7,45 - 7,90 миллионной части: m : 4H

В/ Этиловый эфир 5-/4-хлорфенил-/1-/2,4-дихлорфенил-/4-метилпиразол-3-карбоновой кислоты

К 17,6г соединения, полученного на предыдущем этапе, добавляют 13,3г хлоргидрата 2,4-дихлорфенилгидразина и в течение 18 часов перемешивают при температуре $20^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. Не выделяя гидразон, добавляют 0,56г паратолуолсульфониловой кислоты и перегоняют азеотропную тройную смесь /вода, этанол, толуол/. В течение одного часа осуществляют дефлегмацию толуола. Реакционную смесь охлаждают до температуры $20^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, фильтруют нерастворимую часть, затем толуоловый раствор промывают два раза в 100мл воды. Растворители удаляют при пониженном давлении /сырое масло в данном состоянии используется на следующем этапе/.

Г/ 5-/4-хлорфенил-/1-/2,4-дихлорфенил-/4-метилпиразол-3-карбоновая кислота

В раствор полученного на предыдущем этапе масла в 100мл MeON добавляют в виде таблеток 8,1г KOH. После выдержки в течение 1 часа при температуре $25^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ и пониженном давлении удаляют растворители. Остаток извлекают при помощи 200мл воды и 40мл толуола. Нагревают до температуры $60^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, водную фазу декантируют и экстрагируют при этой температуре три раза при помощи 40мл толуола. В водную фазу добавляют хлористоводородную кислоту, доводя pH до 1,5. Образовавшиеся белые кристаллы фильтруют, промывают в воде и в ether iso и сушат в вакууме /масса полученного продукта: 9,9г/, $F = 210^{\circ}\text{C}$.

ПРИМЕР 1

Н - пиперидино-5-/4-хлорфенил-/1-/2,4-дихлорфенил-/4-метилпиразол-3-карбоксамид.

А/ Хлорид 5-/4-хлорфенил-/1-/2,4-дихлорфенил-/4-метилпиразол-3-карбоновой кислоты

В суспензию 8,8г кислоты, полученной на этапе В приготовления 1, в 90мл толуола добавляют 5мл хлорида тионила и нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь выпаривают досуха в вакууме, остаток извлекают при помощи 90мл толуола и повторно выпаривают в вакууме. Получают

8,0г хлорида ожидаемой кислоты, которая используется в данном состоянии на следующем этапе.

Б/ N-пиперидино-5-/4-хлорфенил/-1-/2,4-дихлорфенил/-4-метилпиразол-3-карбоксамид.

Раствор 2,8мл 1-аминопиперидина, 3,6мл триэтиламина в 100мл DCM охлаждают до 0°C и добавляют по капле раствор 8,0г хлорида кислоты, полученного на предыдущем этапе, в 80мл DCM. В течение 3 часов продолжают перемешивание, позволяя температуре подняться до TA, затем раствор выливают в 200мл ледяной воды. Экстракцию осуществляют при помощи DCM, промывают в воде, насыщенным раствором NaCl, сушат на сульфате магния и выпаривают в вакууме. Хроматографию осуществляют на колонке с двуокисью кремния, пропуская через нее смесь AcOEt/толуол /объемное соотношение которых составляет 10/90/.

Ожидаемый продукт получают после кристаллизации в ether iso, m = 5,9г, F = 148°C.

Соединение, описанное в примере 1, можно также приготовить путем использования рабочих условий более достижимого промышленного приготовления.

В находящуюся в азотной среде суспензию 1568,6г кислоты, полученной на этапе Б приготовления 2, в 14,1 литра метилдихлоексана добавляют, после нагревания до температуры 83°C ± 3°C, раствор 554,5г хлорида тионила в 1,57 литра метилдихлоексана. В течение 3 часов осуществляют перемешивание при температуре 83°C ± 3°C, затем повышают температуру реакционной смеси до возникновения обратного потока метилдихлоексана, устраняя избыток хлорида тионила путем перегонки. Охлаждают до 10°C ± 3°C и медленно добавляют раствор 452,9г 1-аминопиперидина и 457,5г триэтиламина в 3,14 литра THF. В течение 17 часов осуществляют перемешивания, повышая температуру до 20°C ± 5°C, затем при этой температуре последовательно промывают органическую фазу деионизированной водой и водным 4%-ным раствором уксусной кислоты; промывку органической фазы завершают 1,5%-ным раствором NaOH при температуре 70°C ± 3°C, а затем деионизированной водой, а THF и воду отделяют путем азеотропной перегонки при атмосферном давлении. Осуществляют охлаждение до температуры 20°C ± 5°C. Ожидаемый продукт кристаллизуется. Образовавшийся осадок фильтруют, промывают в метилдихлоексане и сушат в вакууме /масса полученного продукта: 1627г/.

DSC: сосредоточенный эндотермический максимум при 155,5°C.

ПРИМЕР 2.

N-пиперидино-5-/4-хлорфенил/-1-/2,4-дихлорфенил/-4-метилпиразол-3-карбоксамид /сольват с этанолом/

Суспендируют 10г соединения, полученного в примере 1, в 60мл абсолютного этанола и нагревают в колбе с обратным холодильником до полного растворения. Охлаждают до температуры 20°C ± 3°C и осуществляют перемешивание в течение 2 часов. Образовавшиеся белые кристаллы фильтруют, промывают в этаноле и сушат в вакууме /масса полученного продукта: 9,60г/.

DSC: сосредоточенный эндотермический максимум при 102,7°C.

Расчетное содержание, % C = 56,5 H = 5,29 N = 10,98

Полученное содержание, % C = 56,43 H = 5,41 N = 11,05

ПРИМЕР 3

Хлоргидрат N-пиперидино-5-/4-хлорфенил/-1-/2,4-дихлорфенил/--4-метилпиразол-3-карбоксамида.

В раствор 5,9г полученного в примере соединения в 50мл добавляют по капле насыщенный раствор газированной HCl в ether, доводя pH до 1. Образовавшийся осадок фильтруют, промывают в ether и сушат в вакууме. Получают 6,0г ожидаемого хлоргидрата, F = 224°C /разложение/.

ПРИМЕР 4

Хлоргидрат N-пиперидино-5-/4-хлорфенил/-1-/2,4-дихлорфенил/-4-метилпиразол-3-карбоксамида /сольват с этанолом/.

Суспендируют 40г соединения, полученного в примере 3, в 400мл абсолютного этанола. Нагревают до кипения для получения полного растворения и в течение 20 часов продолжают перемешивание, постепенно охлаждая до температуры 20°C ± 3°C, Образовавшиеся белые кристаллы фильтруют, промывают в этаноле, сушат в вакууме /масса полученного продукта: 29,6г/.

DSC: очень разбросанный эндотермический массив /175 - 230°C/. Термогравиметрический анализ: потеря массы /приблизительно 8,2%/, начиная со 100°C.

Расчетное содержание, % C = 53,04 H = 5,16 N = 10,31

Полученное содержание, % C = 52,68 H = 5,23 N = 10,34

ПРИМЕР 5

Метансульфонат N-пиперидино-5-/4-хлорфенил/-1-/2,4-дихлорфенил/-4-метилпиразол-3-карбоксамида /полусольват с ацетоном/.

В раствор 18,55г соединения, полученного в примере 1, в 185мл ацетона добавляют при температуре 20°C ± 3°C 3,84г метансульфокислоты, и при этой температуре в течение 20 часов осуществляют перемешивание. Образовавшиеся белые кристаллы фильтруют, промывают в ацетоне и сушат в вакууме /масса полученного продукта: 21,65г/.

DSC: плавление, рекристаллизация к 175°C, затем плавление при температуре 191,5°C.

Термогравиметрический анализ: Потеря массы /приблизительно 5,2%/, начиная с 90°C.

Расчетное содержание, % C = 49,90 H = 4,75 N = 9,5

ПРИМЕР 6

Гемифумарат N-пиперидино-5-/4-хлорфенил/-1-/2,4-дихлорфенил/-4-метилпиразол-3-карбоксамида.

В раствор 0,30г соединения, полученного в примере 1, в 3мл ацетона добавляют по капле раствор 0,038г фумаровой кислоты в мл ацетона. Образовавшиеся белые кристаллы фильтруют путем охлаждения до 0°C, промывают в ацетоне и сушат в вакууме. Получают 0,23г ожидаемой соли, F = 168°C.

ПРИМЕР 7

Гидрогеносульфат N-пиперидино-5-/4-хлорфенил/-1-/2,4-дихлорфенил/-4-метилпиразол-3-карбоксамида.

В раствор 0,30г соединения, полученного в примере 1, в 3мл ацетона добавляют 0,018мл концентрированной серной кислоты. Образовавшиеся белые кристаллы фильтруют, промывают в ацетоне и ether и сушат в вакууме. Получают 0,31г ожидаемой соли, F = 240°C.

ПРИМЕР 8

Паратолуолсульфонат N-пиперидино-5-/4-хлорфенил/-1-/2,4-дихлорфенил/-4-метилпиразол-3-карбоксамида.

В раствор 18,55г соединения, полученного в примере 1, в 185мл ацетона при температуре 20°C ± 3°C добавляют 7,61г паратолуолсульфоновой кислоты, и при этой температуре в течение 20 часов осуществляют перемешивание. Образовавшиеся белые кристаллы фильтруют, промывают в ацетоне и сушат в вакууме /масса полученного продукта: 24,25г/.

DSC: сосредоточенный эндотермический максимум при 236,8°C.

Расчетное содержание, % C = 54,76 H = 4,60 N = 8,72

Полученное содержание, % C = 54,11 H = 4,71 N = 8,69

ПРИМЕР 9

Дигидрогенофосфат N-пиперидино-5-/4-хлорфенил/-1-/2,4-дихлорфенил/-4-метилпиразол-3-карбоксамида.

В раствор 18,55г соединения, полученного в примере 1, в 185мл метилэтилкетона при температуре 20°C ± 3°C добавляют 4,61г 85%-ной фосфорной кислоты. Воду удаляют путем перегонки азеотропной смеси метилэтилкетона с водой при атмосферном давлении. Осуществляют постепенное охлаждение до 20°C ± 3°C, поддерживая перемешивание в течение 20 часов. Образовавшиеся белые кристаллы фильтруют, промывают в метилэтилкетоне и сушат в вакууме /масса полученного продукта: 21,0г/.

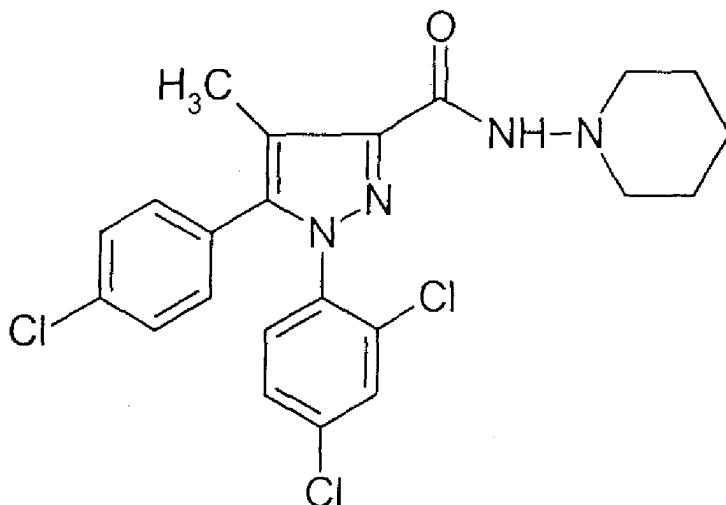
DSC: сосредоточенный эндотермический максимум при 185,5°C.

Расчетное содержание, % C = 47,04 H = 4,31 N = 9,97

Полученное содержание, % C = 46,96 H = 4,62 N = 9,98

Формула винаходу

1. N-пиперидино-5-/4-хлорфенил/-1-/2,4-дихлорфенил/-4-метилпиразол-3-карбоксамид формулы (I)



или его соли присоединения фармацевтически приемлемых кислот, или их сольваты.

2. Соединение по п. 1, представляющее собой хлоргидрат N-пиперидино-5-/4-хлорфенил/-1-/2,4-дихлорфенил/-4-метилпиразол-3-карбоксамида или его сольват с этанолом.

3. Соединение по п. 1, представляющее собой метансульфонат N-пиперидино-5-/4-хлорфенил/-1-/2,4-дихлорфенил/-4-метилпиразол-3-карбоксамида или его гемисольват с ацетоном.

4. Соединение по п. 1, представляющее собой гемифумарат

N-пиперидино-5-/4-хлорфенил/-1-/2,4-дихлорфенил/-4-метилпиразол-3-карбоксамида.

5. Соединение по п. 1, представляющее собой паратолуолсульфонат

N-пиперидино-5-/4-хлорфенил/-1-/2,4-дихлорфенил/-4-метилпиразол-3-карбоксамида.

6. Соединение по п. 1, представляющее собой кислый сульфат

N-пиперидино-5-/4-хлорфенил/-1-/2,4-дихлорфенил/-4-метилпиразол-3-карбоксамида.

7. Соединение по п. 1, представляющее собой дигидрофосфат

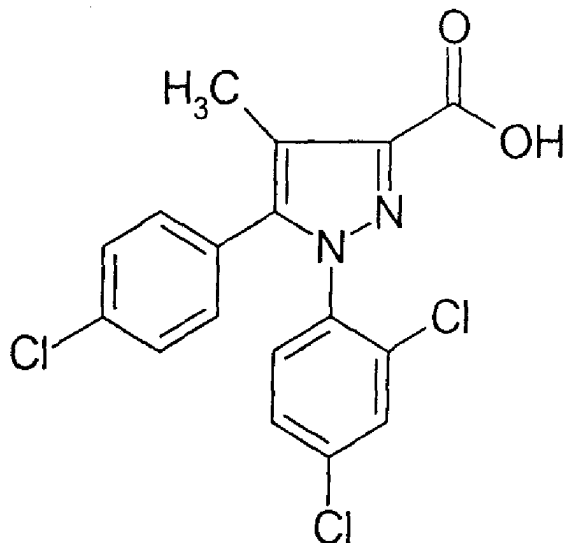
N-пиперидино-5-/4-хлорфенил/-1-/2,4-дихлорфенил/-4-метилпиразол-3-карбоксамида.

8. Способ получения N-пиперидино-5-/4-хлорфенил/-1-/2,4-дихлорфенил/-4-метилпиразол-3-карбоксамида,

его солей и их сольватов, отличающийся тем, что обрабатывают функциональное производное

5-/4-хлорфенил/-1-/2,4-дихлорфенил/-4-метилпиразол-3-карбоновой кислоты формулы (II)

(II)



1-аминопиперидином в органическом растворителе и в присутствии основания и возможно превращают полученное таким образом соединение в одну из его солей или один из его сольватов.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая активное начало и фармацевтически приемлемые добавки, отличающаяся тем, что она содержит в качестве активного начала соединение формулы (I) по любому из пп. 1-7 в эффективном количестве.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, отличающаяся тем, что представлена в виде единичной дозы, в которой активное начало смешивается по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом.

11. Фармацевтическая композиция по п. 10, содержащая 0,5-1000,0 мг активного начала.

12. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что оно или одна из его соли присоединения фармацевтически приемлемых кислот, или их сольваты, применяется для получения антагониста центральных рецепторов каннабиноидов.

13. Соединение по п. 12, отличающееся тем, что указанный антагонист преодолевает гемознцефалический барьер.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2002, N 4, 15.04.2002. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.