

(19) C2 (11) 72631 (13) UA

(98) вул. Л.Первомайського, 11, кв. 45, м. Київ, 01023

(85) 2003-02-28

(74) Мошинська Ніна Миколаївна, (UA)

(45) [2005-03-15]

(43) [2003-04-15]

(24) 2005-03-15

(22) 2001-07-18

(12) null

(21) 2003010715

(46) 2005-03-15

(86) 2001-07-18 PCT/IB01/01280

(30) 0018656.9 2000-07-28 GB 0106464.1 2001-03-15 GB

(54) КРИСТАЛІЧНИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ АГЕНТ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АГЕНТ CRYSTALLINE THERAPEUTIC AGENT

(56) WO 0127113 2 WO A 9111172 2 WO A 9402518 2 WO A 9855148 2 WO 9954333 2

(71)

(72) GB Харріс Лоренс Джеймс GB Харріс Лоренс Джеймс GB Харріс Лоренс Джеймс GB Сторі Річард Ентоні GB Сторі Річард Ентоні GB Сторі Річард Ентоні GB Вуд Альберт Шо GB Вуд Альберт Шо GB Wood Albert Sho

(73) US ПФАЙЗЕР ІНК. US ПФАЙЗЕР ІНК. US PFIZER INC.

Полиморф 1-{6-этокси-5-[3-этил-6,7-дигидро-2-(2-метоксиэтил)-7-оксо-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил]-3-пиридилсульфонил}-4-этилпиперазина, который представляет собой мощный и селективный ингибитор цГМФ ФДЕ₅ и является в особенности пригодным для лечения эректильной дисфункции у мужчин.

Поліморф 1-{6-етоксі-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксіетил)-7-оксо-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину, що являє собою потужний і селективний інгібітор цГМФ ФДЕ₅ і є особливо придатним для лікування еректильної дисфункції у чоловіків.

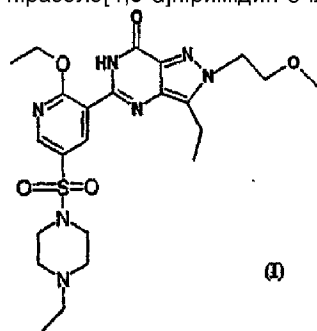
A polymorph of 1-{6-ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl}-4-ethylpiperazine.

Поліморф 1-{6-етоксі-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксіетил)-7-оксо-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину, що має імітований тип порошкової рентгенограми з головними піками, переважно, як визначено нижче:

d-інтервал (А)	Інтенсивність (%)	d-інтервал (А)	Інтенсивність (%)	d-інтервал (А)	Інтенсивність (%)	d-інтервал (А)	Інтенсивність (%)
12.2486	1.24	4.2323	19.04	3.061	9.18	2.4041	2.24
9.7301	100	4.1595	1.19	3.0483	2.22	2.3424	1.22
8.5596	36.31	4.0421	1.35	3.0428	1.94	2.299	1.13
7.3923	15.02	3.9186	7.81	2.9929	1.59	2.264	1.23
7.3856	8.35	3.8951	10.26	2.9804	2.1	2.2605	1.29
7.3284	1.69	3.8491	5.34	2.9403	3.46	2.2079	2.65
5.8222	14.49	3.8485	2.46	2.9073	1.74	2.1855	1.9
5.7617	1.96	3.8427	43.14	2.8719	1.68	2.1679	1.92
5.7461	43.25	3.7357	3.1	2.8532	4.7	2.1468	1.35
5.1166	7.17	3.6961	3.99	2.8122	11.19	2.1119	4.52
5.1078	32.71	3.6805	4.51	2.8097	2.82	2.0769	1.15
4.8807	17.47	3.6042	5.28	2.7776	2.17	2.0471	1.12
4.8674	10.85	3.5988	6.09	2.7774	1.46	2.028	1.63
4.865	10.98	3.5819	6.8	2.7162	1.76	1.9935	1.03
4.8425	13.19	3.5721	8.55	2.7041	3.63	1.9883	2.96
4.8018	3.32	3.5355	2.47	2.6875	1.42	1.9181	1.27
4.7632	10.57	3.407	1.2	2.6443	2.19	1.9058	1.03
4.7491	4.16	3.3461	4.91	2.6084	3.75	1.884	1.23
4.641	1.96	3.3318	7.54	2.6025	1.6	1.8797	2.49
4.629	19.73	3.3154	4.36	2.5809	1.31	1.8749	2.81
4.3314	9.53	3.2827	1.7	2.5448	1.21	1.7939	1.57
4.3301	3.65	3.2774	1.22	2.5438	3.26	1.7617	1.24
4.3066	26.66	3.2434	19.95	2.4325	2.47	1.7379	1.82
4.2909	51.91	3.224	2.11	2.4212	1.24	1.7194	1.03
4.2798	24.75	3.0663	1.38	2.4163	4.39		

де вказаний тип порошкової рентгенограми одержаний з використанням рентгенівських променів міді К-альфа1, що мають довжину хвилі 1,54178 ангстрем.

Даний винахід відноситься до поліморфу 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксіетил)-7-оксо-2Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину, що має формулу (I)



який має тип PXRD (порошкової рентгенівської дифракції), головним чином, як визначено далі в цьому документі:

Як описано в WO 01/27113, 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксіетил)-7-оксо-2Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазин являє собою потужний і селективний інгібітор цГМФ ДДЕ₅ і є особливо придатним для лікування, *inter alia*, еректильної дисфункції у чоловіків.

Для успішного використання в умовах фармацевтичного виробництва важливо, щоб фізико-хімічні властивості активного матеріалу були відомі або передбачувані під час процесів його виробництва і фармацевтичної обробки, а також під час перевезення, зберігання і, в кінцевому результаті, терапевтичного використання. У деяких випадках сполуки можуть володіти необхідними медичними властивостями, які не можуть бути безпосередньо поширені на відповідну фармацевтичну композицію, оскільки сама активна сполука має незадовільні фізичні властивості, такі як, наприклад, погані хімічні властивості або властивості при переробці. Стабільні кристалічні матеріали є вельми бажаними для використання в фармацевтичній промисловості, оскільки кристалічні матеріали звичайно більш стабільні, ніж їх аморфні аналоги, вони мають обмежену структуру, яку відтворюваним чином можна охарактеризувати по дифракції рентгенівських променів, яку можна використати для ідентифікації присутності специфічної поліморфної форми.

Даний винахід відноситься до кристалічної структури 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксіетил)-7-оксо-2Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину.

Кристалічний матеріал 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксіетил)-7-оксо-2Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину, визначений в цьому документі, можна називати також несольватованим продуктом 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксіетил)-7-оксо-2Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину; вказаний несольватований продукт, визначений в цьому документі, означає продукт, який практично не містить розчинника, що втримується, пов'язаного всередині кристалічної решітки або яким-небудь іншим чином укладеного або сполученого з кристалами. Розчинник, що втримується на поверхні кристалічної решітки, не входить у визначення розчинника, що втримується, хоч переважно, щоб кристалічний матеріал згідно з даним винаходом не втримував розчинник на поверхні. Практично, відсутність розчинника, що втримується, як визначено в цьому документі, означає, що загальна кількість розчинника, що втримується всередині структури кристалічної решітки або затриманого в кристалах розчинника складає менше за 1%, переважно, менш приблизно 0,85%, більш переважно, менш приблизно 0,3%, і, особливо від 0 до 0,25%.

Кристали 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксіетил)-7-оксо-2Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину, що мають тип XRD, як визначено в цьому документі, мають високу температуру плавлення, і недавні дослідження показали, що вони є негігроскопічними, стабільними і володіють хорошими властивостями для виготовлення композицій.

Одержання, 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксіетил)-7-оксо-2Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину, що має формулу (I), згідно з даним винаходом можна здійснювати, як показано в розділах "Приклад" і "Препарати", далі в цьому документі.

Тип XRD (рентгенівської дифракції) 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксіетил)-7-оксо-2Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину, що має формулу (I), можна охарактеризувати відповідно до методики, описаної далі в цьому документі.

Рентгенівський дифракційний аналіз

Тип рентгенівської дифракції (XRD) одиначного кристала для 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксіетил)-7-оксо-2Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину, що має т.пл. 162-165°C (одержаного відповідно до способу прикладу 1), визначали за допомогою рентгенівського дифракційного аналізу одиначного кристала. Вивчали типовий кристал і збирали дані по ряду λ (максимум $\sin \theta/\lambda = 0,5$) з використанням дифрактометру Siemens R4RA/v. Фактори розсіювання атомів брали з таблиць для рентгенівської кристалографії (International Tables for X-Ray Crystallography, Vol. IV, стор.55, 99, 149, Birmingham: Kynoch Press, 1974). Всі кристалографічні розрахунки були зроблені за допомогою системи SHELXTL (G.M. Sheldrick, SHELXTL, User Manual, Nicolet Instruments Co., 1981). Всі дані з дифрактометру знімали при кімнатній температурі.

Імітований тип порошкової рентгенограми (PXRD) (як представлено в таблиці 1 для інтенсивності понад 1%) був виведений з даних по одиначному кристалу, з використанням модуля Cerius² Diffraction-Crystal з випромінюванням $\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$ з фактором поляризації 0,5 і без монохроматора. Розмір кристала був прийнятий за 500X500X500 з формою піка Lorentzian. Піки дифракції імітували понад кута два-тета 2-55°.

Кристалографічні розрахунки (розрахунки інтенсивності) полегшувалися використанням системи SHELXTL (G.M. Sheldrick, SHELXTL, User Manual, Nicolet Instruments Co., 1981). Кінцевий R-індекс становив 4,60%.

Головні піки (в градусах θ) імітованого типу PXRD представлені в таблиці. Головні піки, як визначено в цьому документі, являють собою піки, що мають інтенсивність більше за 1%.

Таблиця

d-інтервал (Å)	Інтенсивність(%)	d-інтервал (Å)	Інтенсивність(%)	d-інтервал (Å)	Інтенсивність (%)	d-інтервал (Å)	Інтенсивність (%)
12.2486	1.24	4.2323	19.04	3.061	9.18	2.4041	2.24
9.7301	100	4.1595	1.19	3.0483	2.22	2.3424	1.22
8.5596	36.31	4.0421	1.35	3.0428	1.94	2.299	1.13
7.3923	15.02	3.9186	7.81	2.9929	1.59	2.264	1.23
7.3856	8.35	3.8951	10.26	2.9804	2.1	2.2605	1.29
7.3284	1.69	3.8491	5.34	2.9403	3.46	2.2079	2.65
5.8222	14.49	3.8485	2.46	2.9073	1.74	2.1855	1.9
5.7617	1.96	3.8427	43.14	2.8719	1.68	2.1679	1.92
5.7461	43.25	3.7357	3.1	2.8532	4.7	2.1468	1.35
5.1166	7.17	3.6961	3.99	2.8122	11.19	2.1119	4.52
5.1078	32.71	3.6805	4.51	2.8097	2.82	2.0769	1.15
4.8807	17.47	3.6042	5.28	2.7776	2.17	2.0471	1.12
4.8674	10.85	3.5988	6.09	2.7774	1.46	2.028	1.63
4.865	10.98	3.5819	6.8	2.7162	1.76	1.9935	1.03
4.8425	13.19	3.5721	8.55	2.7041	3.63	1.9883	2.96
4.8018	3.32	3.5355	2.47	2.6875	1.42	1.9181	1.27
4.7632	10.57	3.407	1.2	2.6443	2.19	1.9058	1.03
4.7491	4.16	3.3461	4.91	2.6084	3.75	1.884	1.23
4.641	1.96	3.3318	7.54	2.6025	1.6	1.8797	2.49
4.629	19.73	3.3154	4.36	2.5809	1.31	1.8749	2.81
4.3314	9.53	3.2827	1.7	2.5448	1.21	1.7939	1.57
4.3301	3.65	3.2774	1.22	2.5438	3.26	1.7617	1.24
4.3066	26.66	3.2434	19.95	2.4325	2.47	1.7379	1.82
4.2909	51.91	3.224	2.11	2.4212	1.24	1.7194	1.03
4.2798	24.75	3.0663	1.38	2.4163	4.39		

Таким чином, даний винахід відноситься до матеріалу 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксіетил)-7-оксо-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину, що має тип PXRD, переважно як визначено в таблиці, при вимірюванні згідно з описаним в даному описі способом.

Фахівець в області кристалографії братиме до уваги той факт, що в той час як відносні інтенсивності різних піків в межах таблиці 1 можуть варіювати внаслідок ряду факторів, таких як, наприклад, орієнтаційні ефекти кристалів в рентгенівському промені або чистота матеріалу, що аналізується або ступінь кристалічності зразка, позиції піків будуть залишатися практично тими ж, які визначені в таблиці.

Фахівець в області кристалографії братиме до уваги також той факт, що вимірювання з використанням іншої довжини хвилі будуть давати інші зсуви, згідно з рівнянням Бреґга $n\lambda = 2d\sin\theta$.

Вказані додаткові типи PXRD 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксіетил)-7-оксо-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину, одержані при використанні альтернативних довжин хвиль, розглядаються як альтернативні варіанти типу PXRD кристалічного матеріалу згідно з даним винаходом і як такі входять в об'єм даного винаходу.

Та сама сполука, як визначено по типу XRD, описаному в таблиці, одержана альтернативними способами (як детально описано в розділі "Приклади", далі), може мати температуру плавлення в межах від 155-165°C (виміряно з використанням Perkin Elmer DSC7/TGA7 при швидкості нагрівання 20°C на хвилину).

Експерименти показують, що кристалічна сполука, як визначено в цьому документі, має тенденцію існування в одній поліморфній формі, як описано вище в цьому документі і як зазначено в прикладах нижче. Мономорфні сполуки є особливо бажаними для фармацевтичних цілей.

Кристалічна сполука згідно з даним винаходом, що далі згадується як "сполука", молена вводити нарізно, але при лікуванні людей звичайно її вводять в суміші з відповідним фармацевтичним наповнювачем, розріджувачем або носієм, вибраним з урахуванням передбачуваного шляху введення і стандартної фармацевтичної практики.

Наприклад, сполуку можна вводити перорально, букально або сублінгвально, в формі таблеток, капсул (включаючи м'які гелеві капсули), лікарських форм овальної форми, еліксирів, розчинів або суспензій, які можуть містити коригенти або барвники, для негайного, відстроченого, модифікованого або контрольованого вивільнення, такого як уповільнена, подвійна або переривиста доставка. Сполуку можна також вводити за допомогою швидкодиспергованих або швидкокорозчинних лікарських форм або в формі високоенергетичної дисперсії або у вигляді часток з покриттям. Відповідні фармацевтичні композиції сполуки можуть, за бажанням, мати або не мати покриття.

Вказані таблетки можуть містити наповнювачі, такі як мікрокристалічна целюлоза, лактоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, вторинний ксиліт фосфату кальцію, гліцин і крохмаль (переважно, кукурудзяний, картопляний крохмаль або крохмаль з тапіоки), дезінтегруючі агенти, такі як гліколят натрій-крохмалю, натрій-кроскармеллоза і деякі складні силікати, а також зв'язуючі агенти для гранулювання, такі як полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ), сахароза, желатин і аравійська камедь. Крім того, можуть бути включені змащувальні агенти, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота, ефір гліцерину і бегенової кислоти і тальк.

Тверді композиції подібного типу можна використати також як наповнювачі для желатинових капсул. Переважні наповнювачі для цих цілей включають лактозу, крохмаль, целюлозу, молочний цукор або високомолекулярні поліетиленгліколи. Для водних суспензій і/або еліксирів сполуку можна об'єднувати з

різними підсолоджувачами або коригентами, речовинами, що забарвлюють або барвниками, з емульгуючими і/або суспендуючими агентами, а також з розріджувачами, такими як вода, етанол, пропіленгліколь і гліцерин і їх комбінації.

Лікарські форми з модифікованим вивільненням і переривистим вивільненням можуть містити наповнювачі, такі, яка детально описані для лікарських форм з негайним вивільненням, разом з додатковими наповнювачами, які діють як модифікатори швидкості вивільнення, будучи нанесеними як покриття і/або включеними до складу препарату. Модифікатори швидкості вивільнення включають, без обмеження, гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу, натрій-карбоксиметилцелюлозу, етилцелюлозу, ацетат целюлози, оксид поліетилену, ксантанову камедь, карбомер, співполімер аміаку і метакрилату, гідрогенізовану касторову олію, карнаубський віск, парафіновий віск, фталат ацетату целюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, співполімер метакрилової кислоти і їх суміші. Лікарські форми з модифікованим вивільненням і переривистим вивільненням можуть містити один з або комбінацію з модифікуючих швидкість вивільнення наповнювачів. Модифікуючі швидкість вивільнення наповнювачі можуть бути представлені як всередині лікарської форми, тобто всередині матриксу, так і/або на лікарській формі, тобто на поверхні або покритті.

Швидкодисперговані або швидкорозчинні лікарські форми (FDDF) можуть містити наступні інгредієнти: аспартам, ацесульфам калію, лимонну кислоту, натрій-кроскармелозу, кросповідон, диаскорбінову кислоту, етилакрилат, етилцелюлозу, желатин, гідроксипропілметилцелюлозу, стеарат магнію, маніт, метилметакрилат, м'ятний коригент, поліетиленгліколь, колоїдний діоксид кремнію, діоксид кремнію, гліколят натрій-крохмалю, стеарилфумарат натрію, сорбіт, ксиліт. Терміни "диспергування" або "розчинення", що використовуються в цьому документі для опису FDDF залежать від розчинності лікарської речовини, що використовується, тобто, якщо лікарська речовина є нерозчинною, можна виготовити швидкодисперговану лікарську форму, а якщо лікарська речовина є розчинною, можна виготовити швидкорозчинну лікарську форму.

Сполуку можна також вводити парентерально, наприклад, інтракавернозно, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, інтраперитонеально, інтратакально, інтравентрикулярно, інтрауретрально, інтратернально, інтракраніально, внутрішньом'язово або підшкірно, або їх можна вводити інфузією або безголковою ін'єкцією. Для парентерального введення їх найкраще застосовувати в формі стерильного водного розчину, який може містити інші речовини, наприклад, солі або глюкозу, в кількості, достатній для придання розчину ізотонічності по відношенню до крові. Водні розчини потрібно доповнити відповідною кількістю буфера (переважно, до pH від 3 до 9), якщо це необхідне. Виготовлення відповідних композицій для парентерального введення в стерильних умовах легко здійснюється за допомогою стандартних фармацевтичних методик, добре відомих фахівцям в даній області.

Для перорального і парентерального введення пацієнтам-людям рівень добових доз сполуки буде звичайно складати від 10 до 500мг (однократною або розділеними дозами).

Таким чином, наприклад, таблетки або капсули можуть містити від 5 мг до 250мг активної сполуки для введення однієї або двох або більше за один раз, як зажадається. У будь-якому випадку лікуючий лікар буде визначати конкретне дозування, яке буде найбільш відповідним для будь-якого окремого пацієнта, і воно буде варіювати в залежності від віку, маси тіла і реакцій конкретного пацієнта. Приведені вище дози являють собою приклад для середнього випадку. Зрозуміло, можуть мати місце окремі випадки, коли сприятливими будуть більш високі або більш низькі межі доз, і вони також входять в об'єм даного винаходу. Фахівець оцінить також той факт, що при лікуванні певних станів (включаючи MED і FSD) Сполуку можна вводити у вигляді однократної дози на основі "за потребою" (тобто скільки необхідно або бажано).

Приклад композиції для таблеток

Звичайно композиції для таблеток можуть містити приблизно від 0,01мг до 500мг сполуки, в той час як маса таблетки може варіювати від 50мг до 1000мг. Приводиться приклад композиції для 10мг таблеток:

Інгредієнт	% мас/мас.
Вільна кислота, вільна основа або сіль сполуки	10,000*
Лактоза	64,125
Крохмаль	21,375
Натрій-кроскармелоза	3,000
Стеарат магнію	1,500

* Дану кількість звичайно підбирають відповідно до активності лікарського засобу.

Таблетки виготовляють за допомогою стандартних технологій, наприклад, прямого пресування або вологого або сухого гранулювання. На ядра таблеток можна наносити покриття з використанням відповідних матеріалів.

Сполуку можна також вводити інтраназально або за допомогою інгаляції, і її зручно доставляти інгалятором в формі сухого порошку або аерозольного розпилення з контейнера під тиском, помпи, спрею або небулайзера, з використанням відповідного пропеленту, наприклад, дихлордифторметану, трихлорфторметану, дихлортетрафторетану, гідрофторалкану, такого як 1,1,1,2-тетрафторетан (HFA 134A [товарний знак] або 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFA 227EA [товарний знак], діоксиду вуглеця або іншого відповідного газу. У випадку аерозолі під тиском стандартну дозу можна забезпечувати за допомогою клапана, для доставки відміряної кількості. Контейнер під тиском, помпа, спрей або небулайзер можуть містити розчин або суспензію активної сполуки, наприклад, з використанням суміші етанолу і пропеленту як розчинника, який може додатково містити змашувальний агент, наприклад, триолеат сорбітану. Капсули і картриджі (виготовлені, наприклад, з желатину) для використання в інгаляторі або інсуфляторі можуть містити порошкоподібну суміш сполуки згідно з даним винаходом і відповідну порошкоподібну основу, таку як лактоза або крохмаль.

Аерозольні або сухі порошкоподібні композиції переважно виготовляють таким чином, щоб кожна відміряна доза або "уприскування" містила від 1 до 50мг сполуки згідно з даним винаходом для доставки пацієнту. Сумарна добова доза при використанні аерозолі буде знаходитися в межах від 1 до 50мг, яку

можна вводити однократною дозою або, більш звичайно, розділеними дозами протягом дня.

Сполуку можна також виготовляти для доставки з допомогою розпилювача. Композиції для розпилювальних пристроїв можуть містити наступні інгредієнти в якості солюбілізаторів, емульгаторів або суспендуючих агентів: воду, етанол, гліцерин, пропіленгліколь, низькомолекулярні поліетиленгліколі, хлорид натрію, фторвуглеводи, ефір поліетиленгліколю, триолеат сорбітану, олеїнову кислоту.

Альтернативно, сполуку можна вводити в формі супозиторію або песарію, або її можна наносити місцево в формі гелю, гідрогелю, лосьйону, розчину, крему, мазі або пилоподібного порошку. Сполуку можна також вводити дермально. Сполуку можна також вводити трансдермально, наприклад, з використанням на шкірного пластиру. Сполуку можна також вводити очним, легеневим або ректальним шляхами.

Для офтальмологічного застосування сполук можна виготовляти в формі мікронізованих суспензій в ізотонічному, з підібраним значенням pH, стерильному фізіологічному розчині, або, переважно, в формі розчинів в ізотонічному, з підібраним значенням pH, стерильному фізіологічному розчині, необов'язково, в комбінації з консервантом, таким як хлорид бензалконію. Альтернативно, сполуку можна виготовляти в формі мазі, такої як вазелін.

Для місцевого нанесення на шкіру сполуку згідно з даним винаходом можна виготовляти в формі відповідної мазі, що містить активну сполуку, суспендовану або розчинену, наприклад, в суміші з одним або більше з наступних агентів: мінеральною олією, рідким вазеліном, білим вазеліном, пропіленгліколем, поліоксіетилен-поліоксипропіленовою сполукою, емульгуючим воском і водою. Альтернативно, її можна виготовляти в формі відповідного лосьйону або крему, суспендованою або розчиненою, наприклад, в суміші з одним або більше з наступних агентів: мінеральною олією, моностеаратом сорбітану, поліетиленгліколем, рідким парафіном, полісорбатом 60, воском цетилових складних ефірів, цетеариловим спиртом, 2-октилдодеканолам, бензиловим спиртом і водою.

Сполуку можна використовувати також в комбінації з циклодекстрином. Відомо, що циклодекстрини утворюють комплекси, що включають і не включають молекули лікарського засобу. Утворення комплексу лікарський засіб-циклодекстрин може змінити розчинність, швидкість розчинення, біодоступність і/або стабільність молекули лікарського засобу. Комплекси лікарський засіб-циклодекстрин звичайно придатні для більшості лікарських форм і шляхів введення. Як альтернатива прямому комплексуванню з лікарським засобом циклодекстрин можна використати як допоміжну добавку, наприклад, як носій, розріджувача або солюбілізатора. Найчастіше використовують альфа-, бета- і гамма-циклодекстрини, а відповідні приклади описані в WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 і WO-A-98/55148.

Звичайно, для пацієнта-людини, пероральне введення сполуки є переважним шляхом введення, будучи найбільш зручним і, наприклад, при MED, що не має добре відомих недоліків, пов'язаних з інтракавернозним (i/k) введенням. Переважною схемою перорального введення при MED для середнього чоловіка є введення від 25 до 250мг сполуки, коли це потрібно. У тих умовах, коли реципієнт страждає порушеннями ковтання або порушенням всмоктування лікарського засобу після перорального введення, лікарський засіб можна вводити парентерально, сублінгвально або буккально.

Для ветеринарного застосування сполуку або її прийнятну для ветеринарних цілей сіль, або її прийнятний для ветеринарних цілей сольват, або її проліки вводять в формі зручної відповідної композиції відповідно до звичайної ветеринарної практики, і ветеринарний лікар визначить схему введення і шлях введення, який буде найбільш відповідним для конкретної тварини.

Таким чином, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що включає кристалічну сполуку згідно з даним винаходом разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

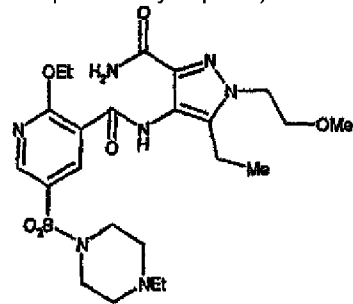
Він відноситься також до ветеринарної композиції, що включає кристалічну сполуку згідно з даним винаходом разом з прийнятним для ветеринарних цілей розріджувачем або носієм.

Кристалічний матеріал, визначений в даному описі, можна одержати відповідно до розділів "препарати" і "прикладні", представлених нижче.

Одержання початкових матеріалів для прикладу 1

Препарат 1

N-[3-карбамоїл-5-етил-1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-4-іл]-2-етокси-5-(4-етил-1-піперазинилсульфоніл)нікотинамід



(a) 2-гідрокси-5-сульфонікотинова кислота

2-гідроксинікотину (27кг, 194,2моль) додавали частинами до 30% олеуму (5,8,1кг) при 50°C протягом 1год. Це викликало екзотермічну реакцію з підвищенням температури до 82°C. Реакційну суміш дали нагрівали до 140°C. Після підтримки вказаної температури протягом 12год. вміст реактора охолоджували до 15°C і фільтрували. Відфільтровану масу потім ресуспендували в ацетоні (33кг) при кімнатній температурі, фільтрували і висушували, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (35,3кг, 83%) у вигляді твердої речовини білого кольору. Температура розкладання 273°C. δ (DMSO- d_6): 7,93 (1H, д), 8,42 (1H, д). m/z (Знайдене: 220 [M+H]⁺, 100%. C₂₆H₂₆NO₆S розраховане 220,17).

(b) Етил-2-гідрокси-5-сульфонікотиноат

2-гідрокси-5-сульфонікотинову кислоту (500г, 2,28моль) розчиняли в етанолі (2,5л) при перемішуванні і

нагрівали до 80°C. Через 30хв. 0,5л розчинника випаровувалося, потім його замінювали свіжим етанолом (0,5л) і знову доводили температуру до 80°C. Ще через 60хв. 1,0л розчинника випаровувалося, потім його замінювали свіжим етанолом (1,0л) і знову доводили температуру до 80°C. Ще через 60хв. 1,0л розчинника випаровувалося, реакційну суміш охолоджували до 22°C і перемішували протягом 16год. Продукт, що випав в осадок фільтрували, промивали етанолом (0,5л) і висушували при 50°C у вакуумі, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (416г, 74%) у вигляді твердої речовини білого кольору. Температура розкладання 237°C. δ (DMSO_{d6}): 1,25 (3H, т), 4,19 (2H, кв), 7,66 (1H, д), 8,13 (1H, д). m/z (Знайдене: 248 [M+H]⁺, 100%. C₈H₁₀NO₆S розраховане 248,22).

(с) Етил-2-хлор-5-хлорсульфонікотиноат

Етил-2-гідрокси-5-сульфонікотиноат (24,7г, 0,1моль) суспендували в тіонілхлориді (238г, 2,0моль) і диметилформаміді (1,0мл) при перемішуванні. Реакційну суміш потім нагрівали із зворотним холодильником протягом 2,5год. Масу тіонілхлориду видаляли у вакуумі, а залишковий тіонілхлорид видаляли з використанням толуолового азеотропу, з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (30,7г, 108%) у вигляді олії жовтого кольору. δ (CDCl₃): 1,46 (3H, т), 4,50 (2H, кв), 8,72 (1H, д), 9,09 (1H, д). Вказаний продукт переносили безпосередньо на наступну стадію.

(d) Етил-2-хлор-5-(4-етил-1-піперазинилсульфоніл)нікотиноат

Неочищений етил-2-хлор-5-хлорсульфонікотиноат (30,7г, приблизно, 0,1моль) розчиняли в етилацетаті (150мл) при перемішуванні, потім охолоджували у льоді. Додавали розчин N-етилпіперазину (11,4г, 0,1моль) і триетиламіну (22,5г, 0,22моль) в етилацетаті (50мл), ретельно перемішували протягом 30хв., підтримуючи внутрішню температуру нижче за 10°C. По закінченні додавання реакційної суміші дозволяли нагрітися до 22°C і перемішували протягом 1год. Тверду речовину відфільтровували, а фільтрат, що залишився концентрували у вакуумі, з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (37,1г, 103%) у вигляді неочищеної смоли жовтого кольору. δ (CDCl₃): 1,10 (3H, т), 1,42 (3H, м), 2,50 (2H, м), 2,60 (4H, м), 3,19 (4H, м), 4,43 (2H, кв), 8,40 (1H, д), 8,80 (1H, д). m/z (Знайдене: 362 [M+H]⁺, 100%. C₁₄H₂₁ClN₃O₄S розраховане 362,85).

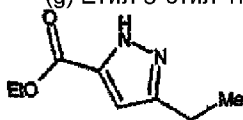
(е) етил-2-етокси-5-(4-етил-1-піперазинилсульфоніл)нікотиноат

Розчин етил-2-хлор-5-(4-етил-1-піперазинилсульфоніл)нікотиноату (36,1г, 0,1моль) в етанолі (180мл) охолоджували до 10°C при перемішуванні. Додавали етоксид натрію (10,2г, 0,15моль) порціями, підтримуючи температуру нижче за 20°C. Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Осадок відфільтровували і до фільтрату додавали воду (180мл). Потім фільтрат нагрівали до 40°C протягом 1 години. Потім етанол (180мл) випаровували при атмосферному тиску, а водному розчину, що залишився дозволяли вихолонити до кімнатної температури. Продукт, що випав в осадок потім відфільтровували, промивали водою і висушували у вакуумі при 50°C, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (12,6г, 34%) у вигляді твердої речовини ясно-коричневого кольору. Т.пл. 66-68°C. δ (CDCl₃): 1,04 (3H, т), 1,39 (3H, т), 1,45 (3H, т), 2,41 (2H, кв), 2,52 (4H, м), 3,08 (4H, м), 4,38 (2H, кв), 2,57 (2H, кв), 8,38 (1H, д), 8,61 (1H, д). m/z (Знайдене: 372 [M+H]⁺, 100%. C₁₆H₂₆N₃O₅S розраховане 372,46).

(f) 2-етокси-5-(4-етил-1-піперазинилсульфоніл)нікотинова кислота

Етил-2-етокси-5-(4-етил-1-піперазинилсульфоніл)нікотиноат (10,2г, 0,0275моль) розчиняли в толуолі (50мл) і до нього додавали розчин гідроксиду натрію (1,1г, 0,0275моль) у воді (20мл). Одержану двофазну суміш потім інтенсивно перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Водна фаза відділялася, і її рН доводили до 5,6 доданням концентрованої хлористоводневої кислоти. Продукт, що випав в осадок суспендували при охолодженні льодом протягом 15 хвилин, фільтрували, промивали водою і висушували у вакуумі при 50°C, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (4,1г, 43%) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. Т.пл. 206-207°C. δ (CDCl₃): 1,25 (3H, т), 1,39 (3H, т), 2,82 (2H, кв), 3,03 (4H, м), 3,25 (4H, м), 4,50 (2H, кв), 8,25 (1H, д), 8,56 (1H, д). m/z (Знайдене: 344 [M+H]⁺, 100%. C₁₄N₃O₅S розраховане 344,38).

(g) Етил-3-етил-1Н-піразол-5-карбоксилат

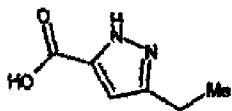


До розчину, що перемішується 2,2-диметоксибутану (10г, 84; 7ммоль) в CH₂Cl₂ (50мл) в атмосфері азоту при 0°C додавали піридин (13,7мл, 169,5ммоль). Температуру реакційної суміші підтримували на рівні 0°C і додавали розчин трихлорацетилхлориду (18,9мл, 169,5ммоль) в CH₂Cl₂ (35мл) протягом 1 години при постійному перемішуванні. По мірі прогресування реакції з жовто-оранжевого розчину починав випадати осадок у вигляді твердої речовини білого кольору. Реакційній суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури протягом 20год. Реакційну суміш розбавляли етанолом (150мл) і знову охолоджували до 0°C перед дією гідратом гідрозину (8,2мл, 169,5ммоль) у вигляді розчину в етанолі (35мл) протягом 30хв. Реакційну суміш нагрівали до 50°C і розчинник випаровували при атмосферному тиску. Температуру підвищували доти, поки температура верхніх шарів не досягала 78°C. Нагрівання із зворотним холодильником здійснювали протягом ще 2год., перед охолодженням до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли водою (250мл) і етанол видаляли випаровуванням при зниженому тиску. Одержану суміш екстрагували CH₂Cl₂ (3x200мл). Об'єднані органічні шари висушували (MgSO₄, фільтрували і випаровували при зниженому тиску, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді олії коричневого кольору, 12,05г, 85%.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ = 1,20 (3H, т), 1,28 (3H, т), 2,67 (2H, кв), 4,29 (2H, кв), 6,55 (1H, с), 12,56 (1H, с).

LRMS m/z=167,1 [M-H]⁺, C₈H₁₂N₂O₂ розраховане 168,2.

(h) Етил-3-етил-1Н-піразол-5-карбонова кислота

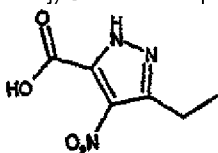


Водний розчин гідроксиду натрію (10М; 100мл, 1,0моль) по краплях додавали до суспензії вказаної в заголовку сполуки "препарату 1" (g) (66,0г, 0,39моль), що перемішується в метанолі і одержаний розчин нагрівали із зворотним холодильником протягом 4 годин. Охолоджену реакційну суміш концентрували при зниженому тиску приблизно до 200мл, розбавляли водою (200мл) і вказану суміш промивали толуолом (3x100мл). Одержану водну фазу підкисляли концентрованою хлористоводневою кислотою до рН 4 і осадок білого кольору, що випав збирали і висушували за допомогою відсмоктування, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (34,1г). δ (DMSO_{d6}): 1,13 (3H, т), 2,56 (2H, кв), 6,42 (1H, с).

(i) 4-нітро-3-н-пропіл-1H-піразол-5-карбонова кислота

Димлячу сірчану кислоту (17,8мл) по краплях додавали до охолодженої на льоду димлячій азотній кислоті (16,0мл), що перемішується, одержаний розчин нагрівали до 50°C, потім порціями додавали 3-н-пропіл-1H-піразол-5-карбонову кислоту (Chem. Pharm. Bull, 1984, 32,1568; 16,4г, 0,106моль) протягом 30 хвилин, підтримуючи температуру реакційної суміші нижче за 60°C. Одержаний розчин нагрівали протягом 18 годин при 60°C, дозволяли йому вихолоннути, потім виливали на лід. Осадок білого кольору, що випав, збирали, промивали водою і висушували за допомогою відсмоктування, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (15,4г). Т.пл. 170-172°C. Знайдено: С, 42,35; Н, 4,56; N, 21,07. C₇H₉N₃O₄ розраховане С, 42,21; Н, 4,55; N, 21,10%. δ (DMSO_{d6}): 0,90 (3H, т), 1,64 (2H, м), 2,83 (2H, м), 14,00 (1H, с).

j) 3-етил-4-нітро-1H-піразол-5-карбонова кислота

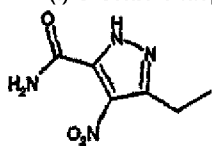


Одержано з вказаної в заголовку сполуки "препарату 1" (h) по аналогії з процесом "препарату 1" (i) у вигляді твердої речовини коричневого кольору (64%). δ (DMSO_{d6}): 1,18 (3H, т), 2,84 (2H, м), 13,72 (1H, с).

(к) 4-нітро-3-н-пропіл-1H-піразол-5-карбоксамід

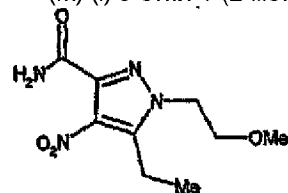
Розчин вказаної в заголовку сполуки "препарату 1" (i) (15,4г, 0,077моль) в тіонілхлориді (75мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 3 годин, а потім охолоджену реакційну суміш випаровували при зниженому тиску. Залишок піддавали азеотропній перегонці з тетрагідрофураном (2x50мл), а потім суспендували в тетрагідрофурані (50мл), суспензію, що перемішується охолоджували льодом і діяли на неї газоподібним аміаком протягом 1 години. Додавали воду (50мл) і одержану суміш випаровували при зниженому тиску, з одержанням твердої речовини, яка, після розтирання з водою і сушки за допомогою відсмоктування, являла собою вказану в заголовку сполуку (14,3г). Т.пл. 197-199°C. Знайдено: С, 42,35; Н, 5,07; N, 28,38. C₇H₁₀N₄O₃ розраховане С, 42,42; Н, 5,09; N, 28,27%. δ (DMSO_{d6}): 0,90 (3H, т), 1,68 (2H, м), 2,86 (2H, т), 7,68 (1H, с), 8,00 (1H, с).

(l) 3-етил-4-нітро-1H-піразол-5-карбоксамід



Одержано з вказаної в заголовку сполуки "препарату 1" (j) аналогічно з процесом "препарату 1" (k) у вигляді твердої речовини білого кольору (90%). δ (DMSO_{d6}): 1,17 (3H, т), 2,87 (2H, м), 7,40 (1H, с), 7,60 (1H, с), 7,90 (1H, с). LRMS: m/z 185 (M+1)⁺.

(m) (i) 5-етил-1-(2-метоксіетил)-4-нітро-1H-піразол-3-карбоксамід



Суміш 3-етил-4-нітро-1H-піразол-5-карбоксаміду (2,5кг, 13,6моль), карбонату натрію (1,8кг, 17,0моль) і 2-брометилметилового ефіру (1,98кг, 14,2моль) в тетрагідрофурані (ТГФ) (22,5л) і воді (2,5л) нагрівали із зворотним холодильником і перемішували протягом 20 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали CH₂Cl₂ (67,5л) і воду (22,5л). Одержані органічний і водний шари розділялися. Водну фазу екстрагували CH₂Cl₂ (22,5л) і об'єднаний органічний розчин випаровували при атмосферному тиску і заміняли етилацетатом (33л) до кінцевого об'єму 17л. Охолоджену суміш гранулювали при кімнатній температурі протягом 2 годин, фільтрували і промивали етилацетатом (2,5л). Одержували 5-етил-1-(2-метоксіетил)-4-нітро-1H-піразол-3-карбоксамід у вигляді кристалічної твердої речовини білого кольору, 2,10кг, 57%. Т.пл. 140°C. Знайдено: С, 44,46; Н, 5,79; N, 23,01. C₉H₁₄N₄O₄ розраховане С, 44,63; Н, 5,79; N, 23,14%.

δ (CDCl₃): 1,18 (3H, т), 2,98 (2H, кв), 3,22 (3H, с), 3,77 (2H, т), 4,28 (2H, кв), 6,03 (1H, с), 7,36 (1H, с).

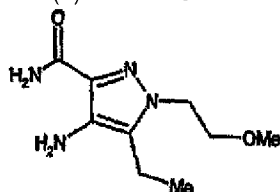
LRMS: m/z=243(M+1)⁺.

(m) (ii) 5-етил-1-(2-метоксіетил)-4-нітро-1H-піразол-3-карбоксамід

Суміш 3-етил-4-нітро-1H-піразол-5-карбоксаміду (25г, 0,136моль), карбонату натрію (18г, 0,17моль) і йодиду натрію (20,4г, 0,136моль) суспендували в етилметилкетоні (125мл) при кімнатній температурі. Додавали 2-брометилметилового ефіру (12,8мл, 0,142моль) і суміш нагрівали із зворотним холодильником і

перемішували протягом 70 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали воду (250мл). Одержану суміш нагрівали до температури зворотного холодильника і підтримували вказану температуру протягом 30хв., перед тим, як охолодити до кімнатної температури. Одержаний осадок гранулювали при кімнатній температурі протягом 3 годин, фільтрували і висушували у вакуумі, з одержанням 5-етил-1-(2-метоксіетил)-4-нітро-1H-піразол-3-карбоксаміду у вигляді кристалічної твердої речовини жовтого кольору, 24,3г, 74%. Дані такі ж, як представлено в "препараті 1" (m) (i).

(n) 4-аміно-5-етил-1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-3-карбоксамід

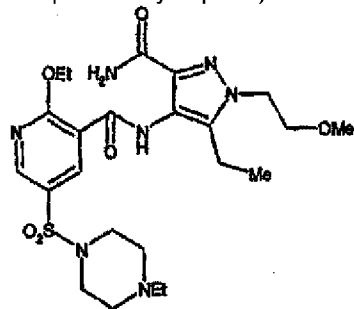


Суміш 5-етил-1-(2-метоксіетил)-4-нітро-1H-піразол-3-карбоксаміду (20г, 82,6ммоль) і 5% Pd/C (1г) в метанолі (200мл) піддавали тиску 50фунтів/дюйм²/25°C в герметично закритій судині і перемішували протягом 15 годин. По закінченні реакції суміш фільтрували через arboceel, а осадок, що залишився на фільтрі, промивали метанолом. Метаноловий розчин випаровували при атмосферному тиску і заміняли етилацетатом до кінцевого об'єму 100мл. Охолоджену суміш гранулювали при кімнатній температурі протягом 2год., фільтрували і промивали етилацетатом (20мл), з одержанням 4-аміно-5-етил-1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-3-карбоксаміду у вигляді кристалічної твердої речовини білого кольору, 15г, 88%. Т.пл. 131°C. Знайдено: С, 50,75; Н, 7,62; N, 26,38. C₉H₁₆N₄O₂ розраховане С, 50,94; Н, 7,55; N, 26,42%.

δ (CDCl₃): 1,20 (3H, т), 2,63 (2H, кв), 3,32 (3H, с), 3,74 (2H, т), 3,95 (2H, с), 4,15 (2H, т), 5,27 (1H, с), 6,59 (1H, с).

LRMS: m/z=213(M+1)⁺.

(o) N-[3-карбамоїл-5-етил-1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-4-іл]-2-етокси-5-(4-етил-1-піперазинилсульфоніл)нікотинамід



шлях (a)

2-етокси-5-(4-етил-1-піперазинилсульфоніл)нікотинову кислоту (2,31кг, 6,73ммоль) суспендували в етилацетаті (16,2л) і додавали 1,1-карбонілдіімідазол (1,09кг, 6,73ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали до 45°C протягом 40 хвилин, а потім реакційну суміш перемішували протягом ще 40 хвилин при температурі кипіння із зворотним холодильником. Після охолодження до температури навколишнього середовища до охолодженої суміші додавали 4-аміно-5-етил-1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-3-карбоксамід (1,5кг, 7,06ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ще 15 годин при температурі кипіння із зворотним холодильником. Суміш охолоджували, фільтрували і осадок, що залишився на фільтрі, промивали сумішшю 90% води/10% етилацетату (2мл/г), з одержанням N-[3-карбамоїл-5-етил-1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-4-іл]-2-етокси-5-(4-етил-1-піперазинилсульфоніл)нікотинаміду у вигляді кристалічної твердої речовини не зовсім білого кольору, 3,16кг, 88%. Т.пл.=156°C. Знайдено: С, 51,33; Н, 6,56; N, 18,36. C₂₃H₃₅N₇O₆S розраховане С, 51,40; Н, 6,53; N, 18,25%.

δ (CDCl₃): 1,04 (3H, т), 1,22 (3H, т), 1,60 (3H, т), 2,44 (2H, кв), 2,54 (4H, м), 2,96 (2H, кв), 3,12 (4H, м), 3,36 (3H, с), 3,81 (2H, т), 4,27 (2H, т), 4,80 (2H, кв), 5,35 (1H, с), 6,68 (1H, с), 8,66 (1H, д), 8,86 (1H, д), 10,51 (1H, с).

LRMS: m/z=539 (M+1)⁺.

шлях (b)

2-етокси-5-(4-етил-1-піперазинилсульфоніл)нікотинову кислоту (27,5г, 0,08ммоль) суспендували в етилацетаті (0,193л) і додавали 1,1-карбонілдіімідазол (13,3г, 0,082ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали до 45°C протягом 15 хвилин, а потім реакційну суміш перемішували протягом ще 60 хвилин при температурі кипіння із зворотним холодильником. Після охолодження до температури навколишнього середовища до охолодженої суміші додавали 4-аміно-5-етил-1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-3-карбоксамід (16,5г, 0,078ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ще 17 годин при температурі кипіння із зворотним холодильником. Розчин охолоджували і додавали воду (0,07л) і етилацетат (0,17л). Суспензію нагрівали до 40°C і органічний шар відділяли. Органічний шар концентрували випаровуванням 0,23л розчинника. Суспензію охолоджували, гранулювали при 0 - -10°C, фільтрували і осадок, що залишився на фільтрі, промивали сумішшю 90% води/10% етилацетату (2мл/г), з одержанням N-[3-карбамоїл-5-етил-1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-4-іл]-2-етокси-5-(4-етил-1-піперазинилсульфоніл)нікотинаміду у вигляді кристалічної твердої речовини не зовсім білого кольору, 38,7г, 89%. Т.пл.=159-161°C.

δ (CDCl₃): 1,04 (3H, т), 1,22 (3H, т), 1,61 (3H, т), 2,42 (2H, кв), 2,54 (4H, м), 2,96 (2H, кв), 3,12 (4H, м), 3,36 (3H, с), 3,81 (2H, т), 4,27 (2H, т), 4,78 (2H, кв), 5,35 (1H, с), 6,68 (1H, с), 8,66 (1H, д), 8,86 (1H, д), 10,51 (1H, с).

LRMS: m/z=538 (M+1)⁺.

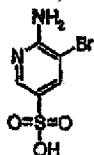
Одержання початкових матеріалів для прикладу 2

а) Піридин-2-аміно-5-сульфонова кислота



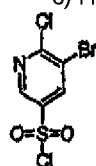
2-амінопіридин (80г, 0,85моль) додавали по частинах протягом 30 хвилин до олеуму (320г) і одержаний розчин нагрівали до 140°C протягом 4 годин. Після охолодження реакційну суміш виливали на лід (200г) і суміш перемішували на бані з льодом/сіллю протягом ще 2 годин. Одержану суспензію фільтрували, тверду речовину промивали крижаною водою (200мл) і холодним IMS (200мл) і висушували з використанням відсмоктування, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини, 111,3г; LRMS: m/z 175 (M+1)⁺.

b) Піридин-2-аміно-3-бром-5-сульфонова кислота



Бром (9,9г, 0,62моль) додавали по краплях протягом години до гарячого розчину продукту зі стадії a) (108г, 0,62моль) у воді (600мл), так, щоб підтримувати стійке нагрівання із зворотним холодильником. По завершенні додання реакційну суміш охолоджували і одержану суміш фільтрували. Тверду речовину промивали водою і висушували з використанням відсмоктування, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, 53,4г; δ (DMSO-d₆, 300МГц): 8,08 (1H, c), 8,14 (1H, c). LRMS: m/z 253 (M)⁺.

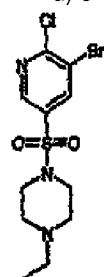
c) Піридин-3-бром-2-хлор-5-сульфонілхлорид



Розчин нітриту натрію (7,6г, 110,0ммоль) у воді (30мл) додавали по краплях до крижаного розчину продукту зі стадії b) (25,3г, 100,0ммоль) у водній хлористоводневій кислоті (115мл, 20%), таким чином, щоб підтримувати температуру нижче за 6°C. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0°C і протягом ще однієї години при кімнатній температурі.

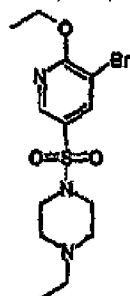
Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску і залишок висушували у вакуумі при 70°C протягом 72 годин. Суміш одержаної твердої речовини, пентахлориду фосфору (30,0г, 144ммоль) і оксихлориду фосфору (1мл, 10,8ммоль) нагрівали до 125°C протягом 3 годин, а потім охолоджували. Реакційну суміш виливали на лід (100г) і одержану тверду речовину фільтрували і промивали водою. Продукт розчиняли в дихлорметані, висушували (MgSO₄) і випаровували при зниженому тиску, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору, 26,58г; δ (CDCl₃, 300МГц): 8,46 (1H, c), 8,92 (1H, c).

d) 3-фом-2-хлор-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)піридин



Розчин 1-етилпіперазину (11,3мл, 89,0ммоль) і триетиламіну (12,5мл, 89,0ммоль) в дихлорметані (150мл) додавали по краплях до крижаного розчину продукту зі стадії c) (23,0г, 79,0ммоль) в дихлорметані (150мл) і реакційну суміш перемішували при 0°C протягом години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишкове масло коричневого кольору очищали колонковою хроматографією на силікагелі, з використанням градієнта елюції дихлорметан:метанол (від 99:1 до 97:3), з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини оранжевого кольору, 14,5г; δ (CDCl₃, 300МГц): 1,05 (3H, t), 2,42 (2H, кв), 2,55 (4H, м), 3,12 (4H, м), 8,24 (1H, c), 8,67 (1H, c).

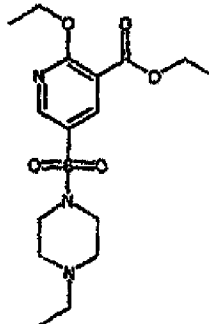
e) 3-бром-2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)піридин



Суміш продукту зі стадії d) (6,60г, 17,9ммоль) і етоксиду натрію (6,09г, 89,55ммоль) в етанолі (100мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 18 годин, потім охолоджували.

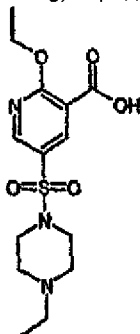
Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, залишок розподіляли між водою (100мл) і етилацетатом (100мл), і шари розділялися. Водну фазу екстрагували етилацетатом (2x100мл), об'єднані органічні розчини висушували (MgSO_4) і випаровували при зниженому тиску, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору, 6,41г; Знайдено: С, 41,27; Н, 5,33; N, 11,11. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$ розраховане С, 41,35; Н, 5,28; N, 10,99%. δ (CDCl_3 , 300МГц): 1,06 (3H, т), 1,48 (3H, т), 2,42 (2H, кв), 2,56 (4H, м), 3,09 (4H, м), 4,54 (2H, кв), 8,10 (1H, с), 8,46 (1H, с); LRMS: m/z 378, 380 ($\text{M}+1$)⁺.

ф) Етиловий ефір піридин-2-етокси-5-(4-етилпіперазин-4-ілсульфоніл)-3-карбонової кислоти



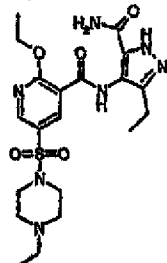
Суміш продукту зі стадії е) (6,40г, 16,92ммоль), триетиламіну (12мл, 86,1ммоль) і трис(трифенілфосфіну) паладію (0) в етанолі (60мл) нагрівали до 100°C при тиску 200ПСИ, в атмосфері монооксида вуглецю протягом 18 годин, потім охолоджували. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску, а залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, з використанням градієнта елюції дихлорметан:метанол (від 100:0 до 97:3), з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла оранжевого кольору, 6,2г; δ (CDCl_3 , 300МГц): 1,02 (3H, т), 1,39 (3H, т), 1,45 (3H, т), 2,40 (2H, кв), 2,54 (4H, м), 3,08 (4H, м), 4,38 (2H, кв), 4,55 (2H, кв), 8,37 (1H, с), 8,62 (1H, з); LRMS: m/z 372 ($\text{M}+1$)⁺.

г) Піридин-2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)-3-карбонова кислота



Суміш продукту зі стадії ф) (4,96г, 13,35ммоль) і водного розчину гідроксиду натрію (25мл, 2н, 50,0ммоль) в етанолі (25мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску до половини об'єму, промивали ефіром і підкисляли до pH 5 за допомогою 4н хлористоводневої кислоти. Водний розчин екстрагували дихлорметаном (3x30мл), об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO_4) і випаровували при зниженому тиску, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтувато-коричневого кольору, 4,02г; δ (DMSO-d_6 , 300МГц): 1,18 (3H, т), 1,37 (3H, т), 3,08 (2H, кв), 3,17-3,35 (8H, м), 4,52 (2H, кв), 8,30 (1H, с), 8,70 (1H, с).

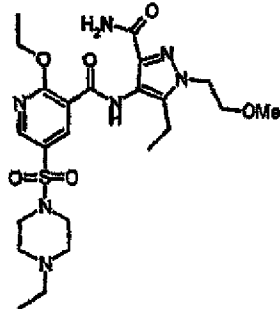
h) 4-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)піридин-3-ілкарбоксамідо]-1H-3-етилпіразол-5-карбоксамід



Розчин 4-аміно-3-етил-1H-піразол-5-карбоксаміду (WO 9849166, препарат 8) (9,2г, 59,8ммоль) в N,N-диметилформаміді (60мл) додавали до розчину продукту зі стадії г) (21,7г, 62,9ммоль), гідрату 1-гідроксибензотриазолу (10,1г, 66,0ммоль) і триетиламіну (13,15мл, 94,3ммоль) в дихлорметані (240мл). Додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід (13,26г, 69,2ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Дихлорметан видаляли при зниженому тиску, розчин, що залишився виливали в етилацетат (400мл) і вказану суміш промивали водним розчином бікарбонату натрію (400мл). Одержаний кристалічний осадок фільтрували, промивали етилацетатом і висушували у вакуумі, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді порошку білого кольору, 22г; δ (CDCl_3 + 1 крапля DMSO-d_6): 0,96 (3H, т), 1,18 (3H, т), 1,50 (3H, т), 2,25-2,56 (6H, м), 2,84 (2H, кв), 3,00 (4H, м), 4,70 (2H, д), 5,60 (1H, шир. с), 6,78 (1H, шир. с), 8,56 (1H, кв), 8,76 (1H, д), 10,59 (1H, с), 12,10-12,30 (1H, с); LRMS: m/z 480 ($\text{M}+1$)⁺.

і) 2-метоксіетил-4-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)піридин-3-ілкарбоксамідо]-3-етилпіразол-

5-карбоксамід

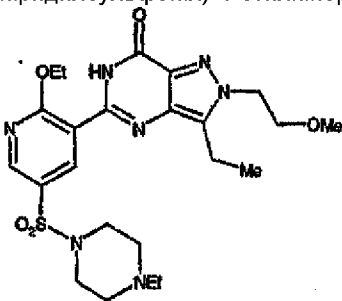


2-етокси-5-(4-етил-1-піперазинілсульфоніл)нікотинову кислоту (2,31кг, 6,73моль) суспендували в етилацетаті (16,2л) і додавали 1,1-карбонілдіімідазол (1,09кг, 6,73моль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали до 45°C протягом 40 хвилин, а потім реакційну суміш перемішували протягом ще 40 хвилин при температурі кипіння із зворотним холодильником. Після охолодження до температури навколишнього середовища до охолодженої суміші додавали 4-аміно-5-етил-1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-3-карбоксамід (1,5кг, 7,06моль) і реакційну суміш перемішували протягом ще 15 годин при температурі кипіння із зворотним холодильником. Суміш охолоджували, фільтрували і осадок, що залишився на фільтрі, промивали сумішшю 90% води/10% етилацетату (2мл/г), з одержанням N-[3-карбамоїл-5-етил-1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-4-іл]-2-етокси-5-(4-етил-1-піперазинілсульфоніл)нікотинамід у вигляді кристалічної твердої речовини не зовсім білого кольору, 3,16кг, 88%. Т.пл.=156°C. Знайдено: С, 51,33; Н, 6,56; N, 18,36. $C_{23}H_{35}N_7O_6S$ розраховане С, 51,40; Н, 6,53; N, 18,25%.

δ ($CDCl_3$): 1,04 (3H, т), 1,22 (3H, т), 1,60 (3H, т), 2,44 (2H, кв), 2,54 (4H, м), 2,96 (2H, кв), 3,12 (4H, м), 3,36 (3H, с), 3,81 (2H, т), 4,27 (2H, т), 4,80 (2H, кв), 5,35 (1H, с), 6,68 (1H, с), 8,66 (1H, д), 8,86 (1H, д), 10,51 (1H, з). LRMS: $m/z=539$ ($M+1$)⁺.

Препарат 3

Сольват 1-(6-етокси-5-[3-етил]-6,7-дигідро-2-(2-метоксіетил)-7-оксо-2H-піразол[4,3-d]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл)-4-етилпіперазин етилацетат



шлях (а)

Для одержання сполуки препарату 3 суміш вказаної в заголовку сполуки препарату 1, N-[3-карбамоїл-5-етил-1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-4-іл]-2-етокси-5-(4-етил-1-піперазинілсульфоніл)нікотинамід (1,18кг, 2,2моль), трет-бутоксиду калію (500г, 4,4моль) і етилацетату (193г) в етанолі (11,8л) нагрівали до 120°C протягом 20 годин. Реакційну суміш потім концентрували при зниженому тиску, загалом випаровувалося близько 10л розчинника. До залишку додавали воду (2,9л) і суміш перемішували при кімнатній температурі, додаючи водну HCl до одержання pH 7,5. Додавали етилацетат (7,5л) і двофазну суміш нагрівали до 55°C. Органічна фаза відділялася, а водну фазу екстрагували етилацетатом (3,0л). Об'єднані органічні фази переганяли при атмосферному тиску до кінцевого об'єму 4л. Тверді речовини, що випали в осадок гранулювали при 5°C протягом 1 години, фільтрували і промивали етилацетатом (1,2л) і висушували у вакуумі. Одержували 1-(6-етокси-5-[3-етил]-6,7-дигідро-2-(2-метоксіетил)-7-оксо-2H-піразол[4,3-d]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл)-4-етилпіперазин у вигляді кристалічної твердої речовини ясно-жовтого кольору, 877г, 78%. Т.пл.=157°C. Знайдено: С, 52,65; Н, 6,46; N, 17,76. $C_{23}H_{33}N_7O_5S$. 0,2 $C_2H_5CO_2CH_3$ розраховане С, 53,21; Н, 6,49; N, 18,25%.

δ ($CDCl_3$): 1,07 (3H, т), 1,42 (3H, т), 1,61 (3H, т), 2,44 (2H, кв), 2,57 (4H, м), 3,08 (2H, кв), 3,15 (4H, м), 3,32 (3H, с), 3,92 (2H, кв), 4,48 (2H, кв), 4,77 (2H, кв), 8,65 (1H, д), 9,06 (1H, д). Даний спектр також має сигнали, які відповідають сольвату з етилацетатом.

LRMS: $m/z=520$ ($M+1$)⁺.

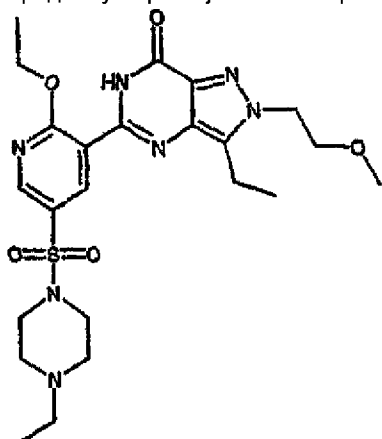
шлях (b)

Для одержання сполуки препарату 3 суміш вказаної в заголовку сполуки препарату 1, N-[3-карбамоїл-5-етил-1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-4-іл]-2-етокси-5-(4-етил-1-піперазинілсульфоніл)нікотинамід, 34,6г, 0,064моль, трет-бутоксиду калію (14,8г, 0,132моль) і етилацетату (8,5г, 0,096моль) в етанолі (0,26л) нагрівали до 105-107°C протягом 17 годин. Реакційну суміш потім концентрували при зниженому тиску, загалом випаровувалося близько 0,16л розчинника. До олії, що залишилася додавали воду (0,28л) і суміш перемішували при кімнатній температурі, додаючи водну HCl до одержання pH 7,5. Тверді речовини, що випали в осадок гранулювали при -10°C - 0°C протягом 1 години, фільтрували і промивали етанолом (0,4л) і висушували у вакуумі. Одержували 1-(6-етокси-5-[3-етил]-6,7-дигідро-2-(2-метоксіетил)-7-оксо-2H-піразол[4,3-d]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл)-4-етилпіперазин у вигляді кристалічної твердої речовини ясно-жовтого кольору, 23,3г, 69,7%. Т.пл.=168-170°C.

δ ($CDCl_3$): 1,07 (3H, т), 1,42 (3H, т), 1,61 (3H, т), 2,44 (2H, кв), 2,57 (4H, м), 3,08 (2H, кв), 3,15 (4H, м), 3,32 (3H, с), 3,92 (2H, кв), 4,48 (2H, кв), 4,77 (2H, кв), 8,64 (1H, д), 9,05 (1H, д).

LRMS: $m/z=520$ ($M+1$)⁺.

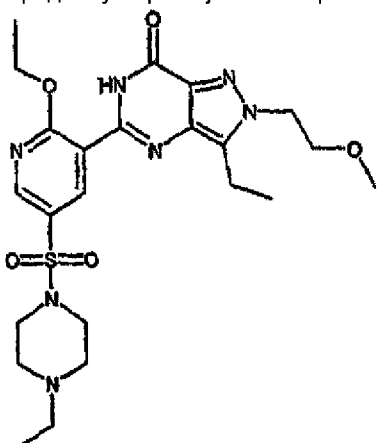
Приклад 1
1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксietил)-7-оксо-2H-піразол[4,3-d]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазин



10г (0,019моль) вказаного в заголовку "препарату 3" (а) сполуки, сольвату з етилацетатом 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксietил)-7-оксо-2H-піразол[4,3-d]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину, завантажували з подальшим доданням 12мл/г (120мл) 16% води в етиловому спирті. Суспензію нагрівали із зворотним холодильником, з одержанням розчину, і 6мл/г (60мл) відганяли при атмосферному тиску. Розчин потім охолоджували до кімнатної температури; кристалізація спостерігалася при 40°C. Суспензію потім охолоджували до 5-10°C і гранулювали протягом 30 хвилин, після чого її фільтрували і промивали етиловим спиртом 2мл/г (20мл). Вологу тверду речовину висушували у вакуумі протягом ночі при 55-60°C, з одержанням кристалічної твердої речовини білого кольору. (Вихід 7,6г, 76%). Температура плавлення 162-165°C.

δ (CDCl₃): 1,05 (3H, т), 1,42 (3H, т), 1,58 (3H, т), 2,43 (2H, кв), 2,57 (4H, т), 3,09 (2H, т), 3,15 (4H, т), 3,30 (3H, с), 3,93 (2H, т), 4,48 (2H, т), 4,90 (2H, кв), 8,65 (1H, д), 9,05 (1H, д), 10,65 (1H, с).

Приклад 2
1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксietид)-7-оксо-2H-піразол[4,3-d]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-етилпіперазин



10г (0,019моль) вказаного в заголовку "препарату 3" (b) сполуки, сольвату із етилацетатом 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксietил)-7-оксо-2H-піразол[4,3-d]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину, завантажували з подальшим доданням 12мл/г (120мл) 16% води в етиловому спирті. Суспензію нагрівали із зворотним холодильником, з одержанням розчину, і 9,5мл/г (60мл) відганяли при атмосферному тиску. Розчин потім охолоджували до кімнатної температури; кристалізація спостерігалася при 40°C. Суспензію потім охолоджували до 0 - -10°C і гранулювали протягом 30 хвилин, після чого її фільтрували і промивали етиловим спиртом 2мл/г (20мл). Вологу тверду речовину висушували у вакуумі протягом ночі при 55-60°C, з одержанням кристалічної твердої речовини білого кольору. (Вихід 9,4г, 94%). Температура плавлення 158-160°C.

δ (CDCl₃): 1,05 (3H, т), 1,42 (3H, т), 1,58 (3H, т), 2,43 (2H, кв), 2,57 (4H, т), 3,09 (2H, т), 3,15 (4H, т), 3,30 (3H, с), 3,93 (2H, т), 4,48 (2H, т), 4,90 (2H, кв), 8,65 (1H, д), 9,05 (1H, д), 10,65 (1H, с).

У способах, описаних в прикладах, можна використати воду і фармацевтично прийнятні спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, переважно, етанол або ізопропанол і їх суміші. Вказані процеси можна використовувати також для перекристалізації вказаної в заголовку сполуки.

Фахівцeve в області хімії зрозуміло, що сольвати можна одержати за допомогою різних стандартних методик, відомих в даній області.

Інші сольвати 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксietил)-7-оксо-2H-піразол[4,3-d]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину можна одержати або з сольвату з етилацетатом (сполука "препарату 3") або із сполук прикладів 1 або 2. Вказані інші сольвати можна одержати, наприклад, шляхом:

(а) суспендування початкової сполуки протягом тривалого періоду часу (такого як, наприклад, приблизно 2 тижні) з розчинником, який вивчається, (наприклад, ацетонітрилом), з подальшим фільтруванням твердого матеріалу і аналізом PXRD (як визначено раніше в цьому документі) вказаного "вологого", тобто, невисушеного, твердого (сольватованого) матеріалу; або

(b) розчинення початкового матеріалу в розчиннику, який вивчається, (наприклад, ацетонітрилі), з подальшою перекристалізацією бажаного сольвату з вказаного розчину будь-якими відповідними способами, такими як, наприклад, методика охолодження або випаровування, з подальшим аналізом (з використанням стандартної методики PXRD або інфрачервоного аналізу, відомої фахівцям) вказаного "вологого", тобто невисушеного, твердого (сольватованого) матеріалу.

Кристалічну сполуку, як визначено в цьому документі, можна одержувати з її сольватів за допомогою десольватування, з використанням стандартних методик, наприклад, тепловою обробкою (переважно, при температурі приблизно від 100°C до 150°C) або з використанням вакуумної методики (при температурі навколишнього середовища і вище) або суспендуванням в несольватуєчому розчиннику (наприклад, як описано в прикладах 1 і 2).

Фахівець в області хімії може використати альтернативні методики сушки для одержання кристалічної сполуки, описаної вище в цьому документі.

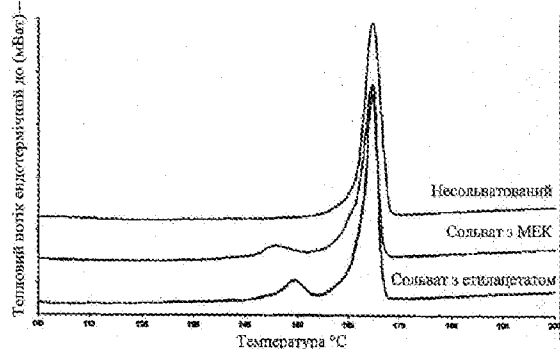
Інші сольвати 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксіетил)-7-оксо-2Н-піразол[4,3-d]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину, які були одержані, включають: н-бутанол, метил етилкетон (МЕК), ацетонітрил, тетрагідрофуран, толуол. Наявність сольватованого матеріалу можна визначити з допомогою PXRD.

Наприклад, сольвати 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксіетил)-7-оксо-2Н-піразол[4,3-d]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину з ацетонітрилом одержували спочатку шляхом розчинення матеріалу в гарячому ацетонітрилі, з подальшим повільним охолодженням і гранулюванням при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин потім фільтрували у вакуумі і одержаний твердий матеріал (сольват) залишали сушитися при кімнатній температурі і атмосферному тиску. Наявність сольвату визначали за допомогою PXRD. Альтернативний спосіб виявлення сольвату являє собою моніторинг зменшення маси з допомогою TGA. Сольват з ацетонітрилом являє собою напівсольват, хоч можливі і інші сольвати.

Було показано, що з вказаних сольватованих матеріалів виходить аморфна вільна основа 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксіетил)-7-оксо-2Н-піразол[4,3-d]піримідин-5-іл]-3-піридилсульфоніл}-4-етилпіперазину, якщо їх висушувати приблизно при 150°C, що проілюстровано за допомогою диференціальної скануючої калориметрії (ДСК).

Експерименти з ДСК, згадані в цьому документі, здійснювали з використанням Perkin Elmer DSC7/TGA7, при швидкості нагрівання 20°C на хвилину.

Фігура, представлена далі в цьому документі, показує: слід ДСК кристалічного матеріалу, що має тип PXRD, представлений в таблиці (сполука прикладу 1); слід ДСК сольвату з етилацетатом (сполука "препарату 3"); слід ДСК сольвату з ацетонітрилом (сполука прикладу 1; вказаний сольват одержували, як було детально описано раніше в цьому документі).



Фігура показує, що сольвати з етилацетатом і метилетилкетон (МЕК) спочатку десольвтують, щоб виявити кристалічний матеріал, як визначено вище в цьому документі, який потім плавиться при нагріванні приблизно до 160-165°C.