

Представлений винахід стосується нового піразолового похідного, його солей та їх сольватів, способу їх виготовлення та фармацевтичних композицій, що їх містять.

Патентні заявки EP-A-576 357, EP-A-658 546 та WO-97/19063 описують піразолові похідні зі спорідненістю до канабіоїдних рецепторів. Конкретніше, патентна заявка EP-A-656354 описує N-піперидино-5-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метилпіразол-3-карбоксамід, що відомий також як SR 141 716, та його фармацевтично прийнятні солі, що мають дуже гарну спорідненість до головних канабіоїдних рецепторів.

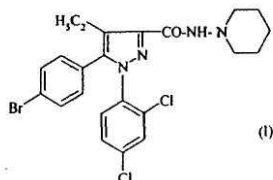
Сполуки, що подібні до SR 141716, описані в літературі, зокрема. N-піперидино-5-(4-бромфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метилпіразол-3-карбоксамід, що далі позначений як сполука А, описано B.F. Thomas et al. у J. Pharm. Exp. Ther., 1998, 285, 285-292.

Дія канабіоїдів обумовлена взаємодією зі специфічними високо-спорідненими рецепторами, що наявні на центральному рівні (Devane et al., Mol. Pharmacol., 1988, 34, 605-613) та на периферійному рівні (Nye et al., Pharmacol. та Experimental Ther., 1985, 234, 784-791; Kaminski et al., 1992, Mol. Pharmacol., 42, 736-742; Munro et al., Nature, 1993, 365, 61-65).

Ідентифікація рецепторів стала можливою внаслідок розробки специфічних до канабіоїдних рецепторів синтетичних лігандів, як-то агоністів WIN 55212-2 (J.Pharmacol. Exp. Ther., 1993. 264, 1352-1363) або CP 55940 (J.Pharmacol. Exp. Ther., 1988. 247, 1046-1051). Фармакологія підтипів канабіоїдних рецепторів CB1 та CB2 розглянута у Pharmacol. Ther., 1997, 74, 129-130.

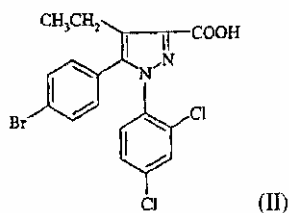
Виявлено, що нове N-піперидино-3-піразолкарбоксамідне похідне має дуже гарну спорідненість до канабіоїдних рецепторів підтипу CB1 (CB1-рецептори) з довготривалою дією, що корисно в області терапії, для якої відомо залучення канабіоїдів.

Згідно з одним аспектом представлений винахід стосується N-піперидино-5-(4-бромфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-етилпіразол-3-карбоксаміду формули:



його фармацевтично прийнятних солей та їх сольватів.

Згідно з ще одним аспектом представлений винахід стосується способу виготовлення вищезазначеної сполуки (I), її солей та їх сольватів, який відрізняється тим, що функціональне похідне 5-(4-бромфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-етилпіразол-3-карбонової кислоти, формули:



обробляють 1-амінопіперидином, в органічному розчиннику та у присутності основи; а отриману так сполуку перетворюють, як варіант, у одну з її солей та один з їх сольватів.

Реакцію проводять в основному середовищі, наприклад, у присутності триетиламіну в інертному розчиннику як-то дихлорметан або тетрагідрофуран.

Функціональні похідні кислоти (II), які можна використовувати, є хлорангідритами, ангідридами, змішаними ангідридами, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкіловим естером, де алкіл є лінійним чи розгалуженим, активованим естером, наприклад, п-нітрофеніловим естером, або придатно активованою вільною кислотою, наприклад, активованою N,N-дициклогексилкарбодіімідом або гексафлуорфосфатом бензотриазол-N-оксотрис (диметиламіно)фосфонію (BOP).

Отже, способом згідно з винаходом, можлива взаємодія хлорангідриду формули (II), отриманого реакцією тіонілхлориду з кислотою формули (II) в інертному розчиннику, як-то бензол або толуол, або хлорованому розчиннику (наприклад, дихлорметан, дихлоретан або хлороформ), етері (наприклад, тетрагідрофуран або діоксан), або аміді (наприклад, N,N-диметилформамід) в інертній атмосфері, при температурі від 0°C до температури кипіння розчиннику.

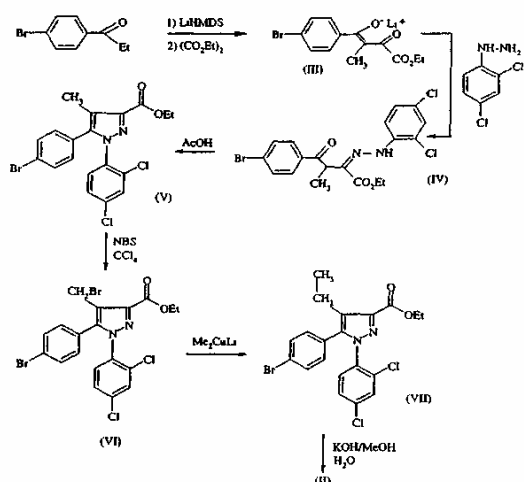
Один варіант способу полягає у виготовленні змішаного ангідриду формули (II) реакцією етилхлорформіату з кислотою формули (II), у присутності основи, як-то триетиламіну.

Кислоту формули (II) можна виготовити згідно описаній нижче схемі реакцій, в якій:

LiГМДС= літію гексаметилдисилазид

NEC=N-бромсукцинімід.

Схема 1



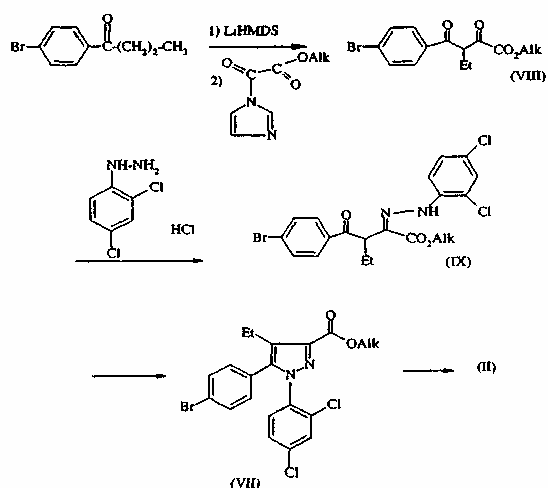
Перший етап проводять згідно з J.Heterocyclic. Chem., 1989, 26. 1389. На передостанньому етапі, перетворення 4-бромметилового замісника піразолу у 4-етилловий проводять згідно з J.Am. Chem. Soc, 1968, 90, 5615.

Використаний 1-амінопіперидин с комерційно доступним продуктом.

Естер формули (VII) та кислот формули (II) можна виготовити іншим способом, що складає подальший предмет представленого винаходу.

Цей спосіб ілюстровано нижченаведеною схемою реакцій, в якій Alk представляє (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл та представляє етил.

Схема 2



Цей спосіб, який відрізняється тим, що алкіловий естер, переважно етиловий естер, 5-(4-бромфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-етилпіразол-3-карбонової кислоти виготовляють циклізацією алкілового естеру, переважно етилового естеру, 3-(4-бромбензоїл)-2-(2-(2,4-дихлорфеніл)-гідразоно)пентанової кислоти (IX).

Цю реакцію проводять у протонному розчиннику як-то спирт, наприклад, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)спирт, переважно етанол, при температурі від кімнатної температури до 80°C, переважно у киплячому етанолі.

Згідно з винаходом, алкіловий естер, переважно етиловий естер, 3-(4-бромбензоїл)-2-(2-(2,4-дихлорфеніл)гідразоно)пентанової кислоти виготовляють дією солі 2,4-дихлорфенілгідрозину, переважно гідрохлориду на алкіловий естер, переважно етиловий естер 4-бромбензоїл-2-оксопентанової кислоти (VIII).

Реакцію проводять у протонному розчиннику, наприклад, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)спирті, переважно етанолі.

Згідно з винаходом, алкіловий естер, переважно етиловий естер 4-бромбензоїл-2-оксопентанової кислоти виготовляють дією LiHMDS, а далі алкілового естеру, переважно етилового естеру 2-(1-імідазоліл)-2-оксооцтової кислоти на бромбутирофенон.

Реакцію проводять в органічному розчиннику, як-то ароматичний розчинник або етер, переважно метил-трет-бутиловий етер. Перший етап цієї реакції проводять при низькій температурі, наприклад, при температурі між 0°C та -60°C, переважно при температурі приблизно -20°C; другий етап проводять при температурі від кімнатної температури до -20°C, переважно при кімнатній температурі.

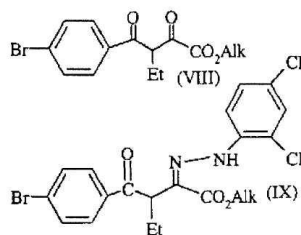
Отже, згідно зі схемою 2, виготовлення алкілового естеру 5-(4-бромфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-етилпіразол-3-карбонової кислоти (VII) проводять, починаючи з 4-бромбензоїл-2-оксопентанової кислоти (VIII), дією солі 2,4-дихлорфенілгідрозину з наступною циклізацією.

Бромбутирофенон комерційно доступний. Етиловий естер 2-(1-імідазоліл)-2-оксооцтової кислоти описано та виготовлено згідно з J.Org. Chem., 1981, 46 (1), 211-213.

Згідно з винаходом запропоновано також спосіб виготовлення алкілового естеру, переважно етилового естеру 5-(4-бромфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-етилпіразол-3-карбонової кислоти, з 4-бромбензоїл-2-

оксопентанової кислоти дією солі 2,4-дихлорфенілгідрозину, переважно гідрохлориду, у протонному розчиннику, наприклад, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)спирті, переважно етанолі. Реакцію проводять при температурі від кімнатної температури до 80°C, переважно у киплячому етанолі.

Сполуки формул:



де Alk представляє (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкіл, є новими та входять до рамок винаходу. Переважно, Alk представляє етил.

Сполуку формули (I), що отримано способом згідно з винаходом, виділяють у формі вільної основи або солі чи сольовату, згідно зі звичайними способами.

Фармацевтично прийнятні солі сполуки формули (I) включають кислотні-адитивні солі, як-то гідрохлорид, гідробромід, сульфат, гідросульфат, дигідрофосфат, метансульфонат, метилсульфат, оксалат, малеат, фумарат, 2-нафталінсульфонат, гліконат, глюконат, цитрат, ізетіонат, пара-толуолсульфонат або сукцинат.

Сполуку формули (I) можна виділити у формі однієї з її солей, наприклад, гідрохлориду або оксалату; в цьому випадку вільну основу можна виготовити нейтралізацією вказаної солі органічною чи неорганічною основою, як-то гідроксид натрію або гідроксид амонію, триетиламін, або карбонат чи гідрокарбонат лужного металу, як-то карбонат чи гідрокарбонат натрію або калію, та перетворити у іншу сіль, як-то метансульфонат, фумарат або 2-нафталінсульфонат.

Коли сполуку формули (I) отримують у формі вільної основи, сіль одержують обробкою кислотою вибраною в органічному розчиннику. Обробкою вільної основи, у розчині, наприклад, у етері, як-то діетиловий етер або у ацетоні, розчином кислоти у тому ж розчиннику отримують та далі виділяють відповідну сіль звичайними способами.

Сполуки формули (I) мають дуже гарну спорідненість *in vitro* до канабіоїдних рецепторів CB<sub>1</sub> в умовах експерименту, що описано Devane et al., Mol. Pharmacol./ 1988, 34, 605-613.

Отже, сполука згідно з винаходом має дуже сильну спорідненість до канабіоїдних рецепторів людини CB<sub>1</sub> (K<sub>i</sub>=5.4nM), що вигідно відрізняється при порівнянні з SR 141716 для тих же рецепторів, виміряних в тих же умовах (K<sub>i</sub>=34nM).

Сполуку згідно з винаходом порівнювали також з N-піперидино-5-(4-бромфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метилпіразол-3-карбоксамідом, (сполука A). Спорідненість цієї сполуки до канабіоїдних рецепторів людини CB<sub>1</sub>, виміряна в таких же умовах, характеризується величиною K<sub>i</sub> 8nM.

Більш того, порівнювали тривалість зайняття наявних у мозку рецепторів CB<sub>1</sub> 3 сполуками:

сполука формули (I) згідно з винаходом,

SR 141716,

сполука A.

Дослідження проводили *in vivo* на мишах, після перорального застосування кожної із сполук у дозі 10мг/кг, згідно зі способом, що описано у M. Rinaldi-Carmona et al, Life Sciences, 1995, 56, 1941-1947. Отримані результати представлено у нижченаведеній таблиці.

Таблиця 1

% зайняття рецепторів

	1 година	24 години
Сполука формули (I)	82%	44%
SR 141716	69%	4%
Сполука A	89%	4%

Несподівано виявлено, що тільки сполука формули (I) згідно з винаходом є сполукою, яка виявляє помітне зайняття (44%) через 24 години після її застосування.

Більш того, антагоністична природа сполуки формули (I) продемонстрована отриманими на моделі інгібування аденілат-циклази результатами, як описано у M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278, 871-878.

Конкретніше, сполука згідно з винаходом, у її нативній формі або у формі однієї з її фармацевтично прийнятних солей, є потужним та селективним антагоністом канабіоїдних рецепторів CB<sub>1</sub>.

Антагоністична природа сполуки згідно з винаходом, а також її гарне проникнення у центральну нервову систему підтверджене отриманими на моделі антагонізму індукованої агоністом канабіоїдних рецепторів гіпотермії результатами. Отже, сполука формули (I) згідно з винаходом антагонізує індуковану WIN 55212-2 з ED<sub>50</sub> 0,3мг/кг у мишей гіпотермію у дослідженні, що описано Pertwee R.G. et al. у Marijuana, 84, Ed. Harvey, D.Y. Oxford IRL Press, 1985, 263-277. В цьому дослідженні порівнювали активність та тривалість дії 3 сполук. Отримані результати представлено у нижченаведеній таблиці:

Таблиця 2

#### Антагонізм стосовно індукованої гіпотермії

	Тривалість дії		
	пероральне ED <sub>50</sub>	пероральна доза	24 години
Сполука формули (I)	0,3мг/кг	1мг/кг	активна
SR 141716	0,4мг/кг	1мг/кг 10мг/кг	не активна активна
Сполука А	0,3мг/кг	1мг/кг 10мг/кг	не активна активна

Виявлено, що сполука представленого винаходу має ED<sub>50</sub>, що порівнянна з ED<sub>50</sub> сполук з попереднього рівня техніки, але тривалість її дії помітно довша.

Отже, при тому, що через 24 години після їх застосування, SR 141716 та сполука А активні тільки в дозі 10мг/кг перорально, сполука формули (I) згідно з винаходом є активною через 24 години після її застосування в дозі у 10 разів меншій (1мг/кг перорально).

Довготривала дія сполуки формули (I) згідно з винаходом особливо заслуговує уваги та має великі переваги при її використанні як медичного продукту.

Токсичність сполук (I) сумісна з їх використанням як медичних продуктів.

Згідно з іншим аспектом представлений винахід стосується використання сполуки формули (I), однієї з її фармацевтично прийнятних солей або сольватів для виготовлення медичних продуктів, що призначені для лікування хвороб, в яких залучено канабіоїдні рецептори СВ<sub>1</sub>.

Наприклад, але без обмеження, сполука формули (I) корисна як психотропний медичний продукт, зокрема для лікування тривожних порушень, порушень настрою, психотичних порушень взагалі, для лікування шизофренії та депресії, а також для лікування порушень, пов'язаних із застосуванням психотропних речовин, зокрема у випадках зловживання речовинами та/або залежності від речовин, включаючи залежність від алкоголю і залежність від нікотину.

Сполуку формули (I) згідно з винаходом можна використовувати як медичний продукт для лікування невропатій, мігрені, стресу, захворювань психосоматичного походження, епілепсії, локомоторних порушень, зокрема дискінезії або хвороби Паркінсона.

Сполуку формули (I) згідно з винаходом можна використовувати також як медичний продукт при лікуванні порушень пам'яті, порушень пізнавальної здатності, зокрема при лікуванні сенільної деменції та хвороби Альцгеймера, а також при лікуванні порушень уваги або безсоння.

Крім того, сполука формули (I) може бути корисною як нейропротективний засіб, при лікуванні нейродегенеративних захворювань.

Сполуку формули (I) згідно з винаходом можна використовувати як медичний продукт при лікуванні порушень апетиту, непереборного прагнення (до сахарів, вуглеводів, ліків, алкоголю або будь-яких речовин для апетиту) та/або порушень харчування, зокрема як засіб проти підвищеного апетиту або для лікування ожиріння або булімії, а також для лікування діабету типу II і незалежного від інсуліну діабету.

Крім того, сполуку формули (I) згідно з винаходом можна використовувати як медичний продукт при лікуванні шлунково-кишкових порушень, діаретичних порушень, виразок, блювання, сечових порушень та порушень сечового міхура, серцево-судинних порушень, порушень здатності до репродукції нащадків, станів запалення, інфекційних хвороб, та як медичний продукт для антиракової терапії.

Згідно з представленим винаходом сполука формули (I) є особливо корисною при лікуванні психотичних порушень, зокрема шизофренії; лікування порушень апетиту та ожиріння, лікування пам'яті та порушень пізнавальної здатності; лікування залежності від алкоголю і залежності від нікотину, тобто для відвернення від алкоголю та відвернення від тютюну.

Згідно з одним аспектом винаходу запропоновано використання сполуки формули (I), її фармацевтично прийнятних солей та їх сольватів для лікування вищезазначених порушень та захворювань.

Згідно з ще одним аспектом винаходу запропоновано також використання сполуки формули (I), у її нативній формі або міченою радіоактивними ізотопами, як фармакологічний засіб для людини чи тварин, для визначення та мічення рецепторів СВ<sub>1</sub>.

Сполуку згідно з винаходом звичайно застосовують як дозовану одиницю.

Вказані дозовані одиниці переважно створюють як фармацевтичні композиції, в яких активний інгредієнт змішують з фармацевтичним ексципієнтом.

Отже, згідно з ще одним аспектом винаходу запропоновано фармацевтичні композиції, що містять, як активний інгредієнт, сполуку формули (I), одну з її фармацевтично прийнятних солей або їх сольват.

Сполуку визначеної вище формули (I) та її фармацевтично прийнятні солі або сольвати можна використовувати при добовій дозі 0,01-100мг на кг маси тіла лікуємого ссавця, переважно при добовій дозі 0,02-50мг/кг. Для людини доза переважно складає 0,05-4000мг на добу, краще 0,1-1000мг на добу, залежно від віку лікуємого або типу лікування, тобто профілактичного або оздоровчого лікування. Хоча такі дози є прикладами для середніх ситуацій, в окремих випадках можливо придатними є вищі чи нижчі дози, такі дози також входять до рамок представленого винаходу. Згідно зі звичайною практикою, дозу, що є придатною для кожного пацієнта, визначає лікар згідно зі способом застосування та віком, масою та чутливістю вказаного пацієнта.

У фармацевтичних композиціях представленого винаходу для перорального, сублінгвального, інгаляційного, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, трансдермального, місцевого або ректального застосування, активний інгредієнт можна формувати для застосування тваринами та людиною у дозовані форми як суміш зі звичайними фармацевтичними носіями. Прийнятні форми одиниць застосування

включають форми для перорального застосування, як-то таблетки, желатинові капсули, порошки, гранули та розчини або суспензії для перорального застосування, форми для під'язичного та защічного застосування, аерозолі, форми для місцевого застосування, імпланти, форми для підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенового, інтраназального та інтраокулярного застосування та форми для ректального застосування.

У фармацевтичних композиціях представленого винаходу, активний інгредієнт звичайно формують у дозовані одиниці, що містять 0,05-1000мг, переважно 0,1-500мг, а краще 1-200мг, вказаного активного інгредієнту на дозовану одиницю при добовому застосуванні.

Коли тверду композицію виготовляють у формі таблеток, можна додавати змочувальний засіб, як-то лаурилсульфат натрію, до мікронізованого чи немікронізованого активного інгредієнту, все це змішують з фармацевтичним наповнювачем, як-то оксид силіцію, желатин, крохмаль, лактоза, стеарат магнію, тальк, гуміарабік тощо. Таблетки можна покривати сахарозою, різними полімерами або іншими придатними матеріалами, або альтернативно, їх можна обробляти так, щоб вони мали довготривалу чи затриману активність, та так, щоб вони безперервно вивільняли попередньо визначену кількість активного інгредієнту.

Препарат у формі желатинових капсул отримують змішуванням активного інгредієнту з таким розріджувачем, як гліколь або естер гліцерину та завантаженням отриманої суміші у м'які чи тверді желатинові капсули.

Препарат у формі сиропу чи еліксиру може вмішувати активний інгредієнт разом з заміником цукру, переважно малокалорійним заміником цукру, метилпарабеном та пропілпарабеном як антисептиком, а також посилювачем смаку та придатним барвником.

Порошки чи гранули для диспергування у воді можуть вмішувати активний інгредієнт як суміш з диспергаторами, змочувальними засобами або суспендувальними засобами, як-то полівінілпіролідін, а також з заміниками цукру або посилювачами смаку.

Для ректального застосування використовують супозиторії, що виготовляють зі зв'язуючими, що плавляться при ректальній температурі, наприклад, масло какао або поліетиленгліколь.

Для парентерального, інтраназального чи інтраокулярного застосування використовують водні суспензії, ізотонічні сольові розчини або стерильні придатні для ін'єкцій розчини, що містять фармакологічно сумісні диспергатори та/або сольобілізатори, наприклад, пропіленгліколь або поліетиленгліколь.

Отже, для виготовлення водного розчину, що можна ін'єктувати внутрішньовенно, можна використовувати такий співрозчинник, як наприклад, спирт, наприклад, етанол, або гліколь, як-то поліетиленгліколь або пропіленгліколь, та гідрофільну ПАВ, як-то Tween® 80. Для виготовлення масляного розчину, який можна ін'єктувати внутрішньом'язово, активний інгредієнт можна розчиняти у тригліцериді або естері гліцерину.

Для місцевого застосування можна використовувати креми, мазі чи гелі.

Для трансдермального застосування можна використовувати пластири у багат шаровій формі або такі, що містять ємність, в якій активний інгредієнт може бути у спиртовому розчині.

Для застосування інгаляцією використовують аерозоль, що містить, наприклад, триолеат сорбіту або олеїнову кислоту, а також трихлорфлуорметан, дихлорфлуорметан, дихлортетрафлуорпентан або будь-який інший біологічно сумісний газуватий пропелент; можливо також використовувати систему, що містить активний інгредієнт поодинокі або у комбінації з ексципієнтом, у формі порошку.

Активний інгредієнт можна також виготовити у формі мікрокапсул або мікросфер, як варіант, з одним чи більше носіями або добавками.

Активний інгредієнт може також бути у формі комплексу з циклодекстрином, наприклад,  $\alpha$ -,  $\beta$ - або  $\gamma$ -циклодекстрином, 2-гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрином або метил- $\beta$ -циклодекстрином.

Серед форм для тривалого вивільнення, що корисні у випадку хронічного лікування, можливо використовувати імпланти. Їх можна виготовити у формі масляної суспензії або у формі суспензії мікросфер у ізотонічному середовищі.

Фармацевтичні композиції представленого винаходу можуть вмішувати разом зі сполукою формули (I) або одною з її фармацевтично прийнятних солей або сольватів інші активні інгредієнти, що можуть бути корисними при лікуванні вищезазначених порушень або захворювань.

У представленому описі, використано такі скорочення:

ДХМ: дихлорметан

ЛіГМДС: літію гексаметилдисилазид

ХТМС: хлортриметилсилан

ПТСК: пара-толуолсульфонова кислота

НБС: N-бромсукцинімід

МТБЕ: метил трет-бутиловий етер

КТ: кімнатна температура

Темп.плавл.: температура плавлення

ТШХ: тонко-шарова хроматографія

ЯМР: ядерний магнітний резонанс. Спектри ЯМР зареєстровані при 200МГц у диметилсульфоксиді - DMSO-d<sub>6</sub>, s: синглет; d: дублет; t: триплет; q: квадруплет; m: широкий пік або мультиплет; dd: подвійний дублет.

Виготовлення 1. Етил 5-(4-бромфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-етилпіразол-3-карбоксилат

А) Етил 4-(4-бромфеніл)-3-метил-4-оксидо-2-оксобутеноат літію

21,6г ЛіГМДС поміщають у 340мл безводного етеру в атмосфері азоту та розчин охолоджують до -60°C, з додаванням потім 4г бромпропіофенону у розчині у 150мл безводного етеру. Цій суміші дають нагрітися до -30°C та додають далі 17,53мл етилоксалату. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі, утворений осад відфільтровують та промивають далі етером і сушать під вакуумом. Отримують 21,8г очікуваної сполуки.

В) Етил 4-(4-бромфеніл)-2-[(2,4-дихлорфеніл)-гідазоно]-3-метил-4-оксобутират 16,8г виготовленої на

попередньому етапі сполуки та 12,5г 2,4-гідрохлориду дихлорфенілгідразину у 150мл етанолу змішують разом та залишають перемішуватися протягом 2,5 годин. Утворений осад відфільтровують, промивають етанолом та сушать під вакуумом. Отримують 16,24г очікуваної сполуки.

С) Етил 5-(4-бромфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метилпіразол-3-карбоксилат 16,24г отриманої на попередньому етапі сполуки гріють протягом 24 годин у 200мл оцтової кислоти та реакційне середовище далі виливають у 1л льодяної води; утворений осад відфільтровують, промивають водою та сушать під вакуумом. Отримують 12,8г очікуваної сполуки, і цей продукт перекристалізують з метилциклогексану, Темп.плавл.=133°C.

Д) Етил 4-бромметил-5-(4-бромфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)піразол-3-карбоксилат 12,8г отриманого на попередньому етапі естеру поміщають у 130мл тетраглідриду карбону та додають 5,27г N-бромсукциніміду, а потім 24мг пероксиду бензоїлу. Суміш кип'яють під зворотним холодильником протягом 4 годин і далі фільтрують та концентрують під вакуумом. Залишок хроматографують на оксиді силіцію, елюючи сумішшю толуол/етилацетат (97/3; за об'ємом). Отримують 7,24г очікуваної сполуки, Темп.плавл.=116°C.

Е) Етил 5-(4-бромфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-етилпіразол-3-карбоксилат  
2,26г CuBr вводять як суспензію у 100мл етеру, під аргоном з наступним додаванням краплями при -20°C розчину, що містить 20мл 1,6М метиллітію у етері, розбавленого 20мл етеру. Після перемішування протягом 10 хвилин при -20°C, суспензія обезбарвлюється та стає прозорою. Утворену суміш охолоджують до -78°C та додають 7 г виготовленої на попередньому етапі сполуки як розчин у 100мл етеру протягом 30 хвилин, після чого суміші дають нагрітися до кімнатної температури. Після перемішування протягом 2 годин, суміш гідролізують додаванням насиченого розчину хлориду амонію. Утворену суміш екстрагують етером та промивають водою, а потім насиченим розчином NaCl. Цей розчин сушать над MgSO<sub>4</sub> та випарюють досуха. Залишок хроматографують на оксиді силіцію, елюючи сумішшю толуол/етилацетат (96/4; за об'ємом). Отримують 3,7г очікуваної сполуки, Темп.плавл. =108°C.

ЯМР: 1,05чнм: t: 3H; 1,30чнм: t: 3H; 2,60чнм: q: 2H; 4,30чнм: q: 2H; 7,15чнм: d: 2H; 7,50-7,75чнм: m: 5H.

ВИГОТОВЛЕННЯ 2 5-(4-бромфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-етилпіразол-3-карбонова кислота (II).

3,6 г отриманого у виготовленні 1 естеру поміщають у 54 мл MeOH та додають розчин, що містить 1,08 г КОН у 6,85 мл води. Реакційне середовище кип'яють під зворотним холодильником протягом 3 годин та концентрують під вакуумом. Залишок переносять у льодяну воду, підкислюють 1 N HCl до pH = 1 та екстрагують дихлорметаном. Отримують 3,3 г очікуваної сполуки; Темп.плавл. = 218°C.

ЯМР: 1,10 чнм: t: 3H; 2,70 чнм: q: 2H; 7,25 чнм: d: 2H; 7,60-7,85 чнм: m: 5H.

ВИГОТОВЛЕННЯ 3. Етил 3-(4-бромбензоїл)-2-оксопентаноат

Розчин 247г 4-бромбутирофенону у 1500мл МТБЕ додають до розчину 210г LiГМДС у 2500мл МТБЕ, підтримуючи температуру -20°C. Після перемішування протягом 3 годин при цій температурі протягом 1 години при 10°C додають 210г етил 2-(1-імідазоліл)-2-оксоацетату у 1000мл МТБЕ, та суміш залишають перемішуватися протягом 18 годин при кімнатній температурі. Утворену сіль літію відфільтровують та суспендують у 800мл МТБЕ. До суспензії додають 800мл 6N гідрохлоридної кислоти. Після розділення фаз відстоюванням, етерну фазу промивають 4 рази по 1000мл води та концентрують під зниженим тиском. Виділяють очікувану сполуку (263г). За аналізом ЯМР це є сумішшю, що містить 8% вихідного матеріалу 4-бромбутирофенону. ЯМР: 0,86чнм: t: 3H; 1,10чнм: t: 3H; 1,83чнм: m: 2H; 4,15чнм: q: 2H; 5,19чнм: t: 1H; 7,70чнм: a: 2H; 7,98чнм: d: 2H.

Виготовлення 4. Етил 5-(4-бромфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-етилпіразол-3-карбоксилат

А) Етил 3-(4-бромбензоїл)-2-(2-(2,4-дихлорфеніл)-гідразон)пентаноат

Суспензію 155г гідрохлориду 2,4-дихлорфенілгідразину у 1200мл етанолу виготовляють та додають при кімнатній температурі 263г сполуки з виготовлення 3 у 1000мл етанолу.

Невелику порцію утвореного інтермедиату можна виділити фільтруванням та охарактеризувати.

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

В) Етил 5-(4-бромфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-етилпіразол-3-карбоксилат

Отриману суспензію кип'яють під зворотним холодильником протягом 4 годин та залишають перемішуватися протягом 18 годин при кімнатній температурі. Продукт, що утворився, відфільтровують та сушать під вакуумом при 50°C, одержавши очікувану сполуку (247г), Темп.плавл. =108°C. ЯМР: 1,07чнм: t: 3H; 1,28чнм: t: 3H; 2,58чнм: q: 2H; 4,32чнм: q: 2H; 7,16чнм: d: 2H; 7,53чнм: dd: 1H; 7,59чнм: d: 2H; 7,73чнм: d+ невеликий d: 2H.

Приклад 1

N-піперидино-5-(4-бромфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-етилпіразол-3-карбоксамід

А) Хлорангідрид 5-(4-бромфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-етилпіразол-3-карбонової кислоти

3,2г отриманої на попередньому етапі кислоти поміщають у суспензію у 32мл толуолу, додають 1,6мл тіонілхлориду та суміш далі кип'яють під зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційне середовище концентрують у вакуумі та переносять потім у толуол. Операцію повторюють кілька разів. Отримують 3,3г очікуваної сполуки.

В) N-піперидино-5-(4-бромфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-етилпіразол-3-карбоксамід

Розчин 0,23мл N-амінопіперидину та 0,29мл триетиламіну у 20мл дихлорметану виготовляють в атмосфері азоту та охолоджують до температури 0°C-5°C. Додають 0,8г отриманого на попередньому етапі хлорангідриду у 20мл дихлорметану. Після витримки протягом ночі при кімнатній температурі, утворену суміш виливають на льодяну воду та фази розділяють відстоюванням. Органічну фазу екстрагують дихлорметаном та далі промивають водою, 5% розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> та насиченим розчином NaCl. Утворений розчин випарюють досуха та залишок далі хроматографують на оксиді силіцію, елюючи сумішшю толуол/етилацетат (80/20; за об'ємом). Отримують 0,52г очікуваної сполуки, Темп.плавл. =113°C.

ЯМР: 1,05чнм: t: 3H; 1,25-1,65чнм: t: 6H; 2,65чнм: q: 2H; 2,80чнм: t: 4H; 7,15чнм: d: 2H; 7,50-7,80чнм: ga: 5H; 9,10чнм: s: 1H.

Приклад 2

N-піперидино-5-(4-бромфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-етилпіразол-3-карбоксамід

А) Хлорангідрид 5-(4-бромфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-етилпіразол-3-карбонової кислоти

Суміш, що містить 97г тіонілхлориду та 118г сполуки з виготовлення 4, у 1200мл толуолу, виготовляють та поступово нагрівають до кипіння, а далі тримають при кип'ятінні під зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційне середовище концентрують.

В) N-піперидино-5-(4-бромфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-етилпіразол-3-карбоксамід

Хлорангідрид, що утворився, переносять у 380мл метилциклогексану та уводять 2,8г триетиламіну у 218мл тетрагідрофурану. Суміш витримують при 50°C.

Розчин 30г N-амінопшеридину та 28г триетиламіну у 34мл метилциклогексану виготовляють та охолоджують до 10°C і повільно додають суміш, що містить хлорангідрид. Після перемішування протягом 2 годин при 10°C, продукт, що утворився, відфільтровують, переносять у 2000мл дихлорметану та промивають двічі по 2000мл води. Продукт перекристалізують з 4500мл метилциклогексану та далі відфільтровують та сушать. Отримують 125г очікуваної сполуки.