

Настоящее изобретение относится к новому соединению пиразолопиридина и его фармацевтически приемлемой соли.

Более конкретно, изобретение относится к новому соединению пиразолопиридина и его фармацевтически приемлемой соли, которые являются антагонистами аденозина и обладают различными фармацевтическими действиями, такими как познавательное-усиливающее действие, анальгезирующее действие, опорно-двигательное действие, антидепрессивное действие, церебральное сосудорасширяющее действие, диуретическое действие, кардиотоническое действие, сосудорасширяющее действие, действие по повышению тока почечной крови, почечный профилактический эффект, улучшающее действие почечной функции, усиленное действие липолиза, ингибирующее анафилактическое бронхосужающее действие, ускоренное действие по высвобождению инсулина или тому подобное, и поэтому являются пригодными в качестве психостимулятора, анальгетика, антидепрессанта, ускорителей мозгового кровообращения, лекарственных средства для лечения сердечной недостаточности, кардиотонического средства, гипотензивного средства, лекарственного средства для лечения почечной недостаточности, лекарственного средства для лечения почечной токсичности, почечного профилактического средства, агента по улучшению почечной функции, диуретика, лекарственного средства для лечения отека, средства против ожирения, противоастматического средства, бронхолитического средства, лекарственного средства для лечения апноэ, лекарственного средства для лечения подагры, лекарственного средства для лечения гиперурикемии, лекарственного средства для предотвращения синдрома внезапной смерти внешне здорового ребенка (SIDS), ускорителей иммуносупрессивного действия аденозина, антидиабетического средства или тому подобного, и которые также являются ингибиторами агрегации тромбоцитов, и потому пригодны в качестве лекарственного средства для лечения тромбоза, лекарственного средства для лечения инфаркта миокарда, лекарственного средства для лечения непроходимости, лекарственного средства для лечения облитерансов артериосклероза, лекарственного средства для лечения тромбофлебита, лекарственного средства для лечения церебрального инфаркта, лекарственного средства для лечения преходящего нарушения мозгового кровообращения, лекарственного средства для лечения стенокардии или тому подобного; к способу его получения, к фармацевтической композиции, содержащей его, и к способу использования его терапевтически для человека и животных с целью предотвращения и/или лечения меланхолии, сердечной недостаточности, гипертензии (например, гипертонической болезни, нефрогенной гипертензии и так далее), почечной недостаточности (например, острой недостаточности почек и так далее), почечной токсичности (например, почечной токсичности, индуцированной лекарственным средством, таким как цисплатин, гентамицин, FR-900506 (описан в заявке на европатент № 0184162), циклоспорины (например, циклоспорин А) или тому подобное; глицерин; и так далее), нефроза, нефрита, отека (например, сердечного отека, невротического отека, печеночного отека, идиопатического отека, лекарственного отека, острого ангионевротического отека, наследственного ангионевротического отека, карциноматозного асцита, гестационного отека и так далее), ожирения, бронхиальной астмы, подагры, гиперурикемии, синдрома внезапной смерти внешне здорового ребенка, иммуносупрессии, диабета, инфаркта миокарда, тромбоза (например, артериального тромбоза, церебрального тромбоза и так далее), непроходимости, облитерансов артериосклероза, тромбофлебита, церебрального инфаркта, преходящего нарушения мозгового кровообращения, стенокардии или тому подобного.

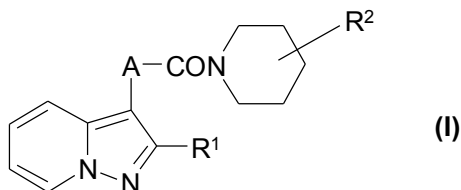
Соответственно, один вариант настоящего изобретения заключается в получении нового соединения пиразолопиридина и его фармацевтически приемлемой соли, которые являются пригодными, как указано выше, средствами.

Другой целью настоящего изобретения является создание способов получения нового соединения пиразолопиридина или его соли.

Другая цель настоящего изобретения заключается в получении фармацевтической композиции, включающей, в качестве активного компонента, указанное соединение пиразолопиридина или его фармацевтически приемлемую соль.

Еще одной целью настоящего изобретения является создание способа использования указанного соединения пиразолопиридина, который предусматривает введение человеку или животным указанного соединения пиразолопиридина.

Новое соединение пиразолопиридина в соответствии с настоящим изобретением может быть представлено следующей (формулой (I)):



где R<sup>1</sup> обозначает арил, R<sup>2</sup> обозначает ацил(низший)алкил и А обозначает низший алкенилен.

Искомое соединение (I) или его соль в соответствии с настоящим изобретением можно получить по следующей реакционной схеме.

Способ 1

Способ 2

Способ 3

Способ 4

###ФОРМУЛА##

где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $A$  имеют вышеприведенные значения,  $R^2_a$  обозначает защищенный карбокси(низший)алкил,  $R^2_b$  обозначает карбокси(низший)алкил,  $R^2_c$  обозначает формил(низший)алкил или карбокси(низший)алкил,  $R^2_d$  обозначает амидированный карбокси(низший)алкил и  $R^3$  обозначает гидроксид(низший)алкил. Следует отметить, что искомое соединение (I) может включать геометрический изомер(ы) благодаря двойной связи(ям) и/или стерео-изомер(ы) благодаря асимметрическому атому(мам) углерода. В этой связи отмечается, что один изомер может быть превращен в другой в соответствии с традиционным в данной области техники способом.

Пригодные фармацевтически приемлемые соли искомого соединения (I) являются общепринятыми солями и включают соль металла, например, соль щелочного металла (например, натриевую соль, калиевую соль и так далее) и соль щелочно-земельного металла (например, кальциевую соль, магниевую соль и так далее), аммониевую соль, соль органического основания (например, соль триметиламина, соль триэтиламина, соль пиридина, соль пиколоина, соль дициклогексиламина, соль  $N,N'$ -дибензилэтилендиамина и так далее), соль органической кислоты (например, ацетат, трифторацетат, малеат, тартрат, фумарат, метансульфонат, бензолсульфонат, формиат, толуолсульфонат и так далее), соль неорганического основания (например, хлоргидрат, бромгидрат, йодгидрат, сульфат, фосфат, и так далее), соль с аминокислотой (например, аргинином, аспарагиновой кислотой, глутаминовой кислотой и так далее) и тому подобное.

В вышеприведенном и последующем описаниях настоящей заявки подробно объясняются пригодные примеры и иллюстрации различных определений, которые включены в объем настоящего изобретения.

Термин "низший" обозначает 1-6 атомов углерода, если не указано что-либо иное.

Пригодный "арил" может включать фенил, нафтил, инденид, антрил и так далее, причем предпочтительным является фенил.

Пригодный "низший алкил" может включать прямоцепочечный или разветвленный, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, пентил, гексил или тому подобное, причем предпочтительным может быть  $(C_1-C_4)$ алкил, более предпочтительно, метил и этил.

Пригодный "ацил" в термине "ацил(низший)алкил" может включать низший алканоил (например, формил, ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, пивалоил, гексаноил и так далее); карбокси; защищенный карбокси; и тому подобное.

Пригодный "защищенный карбокси" может быть эстерифицированным карбокси, амидированным карбокси или тому подобным, причем конкретные примеры эстерифицированного карбокси могут быть, например, низшим алкоксикарбонилем (например, метоксикарбонилем, этоксикарбонилем, пропоксикарбонилем, изопропоксикарбонилем, бутоксикарбонилем, трет-бутоксикарбонилем, пентилоксикарбонилем, гексилоксикарбонилем, 1-циклопропилэтоксикарбонилем и так далее), который может иметь пригодный заместитель(и), например, низший алканоилокси(низший)алкоксикарбонил (например, ацетоксиметоксикарбонил, пропионилметоксикарбонил, бутирилоксиметоксикарбонил, валерилоксиметоксикарбонил, пивалоилоксиметоксикарбонил, 1-ацетоксиэтоксикарбонил, 1-пропионилоксиэтоксикарбонил, пивалоилоксиметоксикарбонил, 2-пропионилоксиэтоксикарбонил, гексаноилоксиметоксикарбонил, и так далее); низший алкансульфонил(низший)алкоксикарбонил (например, 2-метилэтоксикарбонил и так далее);

моно(или ди или три)гало(низший)алкоксикарбонил (например, 2-йодоэтоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил и так далее); низший алкенилоксикарбонил (например, винилоксикарбонил, аллилоксикарбонил и так далее); низший алкинилоксикарбонил (например, этинилоксикарбонил, пропинолоксикарбонил и так далее); ар(низший)алкоксикарбонил, который может иметь пригодный заместитель(и) (например, бензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 4-нитробензилоксикарбонил, фенетилоксикарбонил, триетилоксикарбонил, бензгидрилоксикарбонил, бис(метоксифенил)метоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензилоксикарбонил и так далее); арилоксикарбонил, который может иметь пригодный заместитель(и) (например, феноксикарбонил, 4-хлорфеноксикарбонил, толилоксикарбонил, 4-трет-бутилфеноксикарбонил, ксилилоксикарбонил, мезитилоксикарбонил, куменилоксикарбонил и так далее) или тому подобное, причем предпочтительным может быть алкоксикарбонил (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил, гексилоксикарбонил и так далее), более предпочтительным может быть  $(C_1-C_4)$ алкоксикарбонил, и наиболее предпочтительным может быть метоксикарбонил; и конкретными примерами амидированного карбокси могут быть такие, как карбамоил;  $N$ -(низший)алкилкарбамоил (например,  $N$ -метилкарбамоил,  $N$ -этилкарбамоил,  $N$ -изопропилкарбамоил,  $N$ -бутилкарбамоил,  $N$ -пентилкарбамоил,  $N$ -гексилкарбамоил и так далее);  $N$ -(высший)алкилкарбамоил (например,  $N$ -гептилкарбамоил,  $N$ -(2-метилгептил)карбамоил,  $N$ -нонилкарбамоил,  $N$ -деканилкарбамоил,  $N$ -трицикло(3.3.1.1<sup>3,7</sup>)деканилкарбамоил,  $N$ -ундеканилкарбамоил,  $N$ -(бицикло(4.3.2)ундеканил)карбамоил,  $N$ -додеканилкарбамоил,  $N$ -тридеканилкарбамоил,  $N$ -тетрадеканилкарбамоил,  $N$ -пентадеканилкарбамоил,  $N$ -гексадеканилкарбамоил,  $N$ -гептадеканилкарбамоил,  $N$ -октадеканилкарбамоил,  $N$ -нонадеканилкарбамоил,  $N$ -икосанилкарбамоил и так далее);  $N,N$ -ди(низший)алкилкарбамоил (например,  $N,N$ -диметилкарбамоил,  $N,N$ -диэтилкарбамоил,  $N$ -метил- $N$ -этилкарбамоил,  $N,N$ -дипропилкарбамоил,  $N,N$ -ди(трет-бутил)карбамоил,  $N$ -пентил- $N$ -гексилкарбамоил и так далее);  $N$ -низший алкил- $N$ -ар(низший)алкилкарбамоил (например,  $N$ -метил- $N$ -бензилкарбамоил и так далее); или тому подобное, причем предпочтительным может быть карбамоил,  $N$ -(низший)алкилкарбамоил и  $N,N$ -ди(низший)алкилкарбамоил, более предпочтительным может быть карбамоил,  $N$ -( $C_1-C_4$ )алкилкарбамоил и  $N,N$ -ди( $C_1-C_4$ )алкилкарбамоил, и наиболее предпочтительным может быть карбамоил,  $N$ -этилкарбамоил и  $N,N$ -диэтилкарбамоил.

В термине "ацил(низший)алкил" предпочтительным может быть низший алканоил(низший)алкил (например, формилметил, 1-формилэтил, 2-ацетилэтил, 2-формилпропил, 3-пропионилпропил, 4-формилбутил, 2-бутирилбутил, 1-(формилметил)этил, 3-формилпентил, 1-изобутирилпентил, 4-пивалоилпентил, 3-фо-

рмилгексил, 6-гексаноилгексил и так далее), карбокси(низший)алкил (например, карбоксиметил, 1-карбоксиэтил, 2-карбоксипропил, 1-(карбоксиметил)этил, 4-карбоксибутил, 3-карбоксипентил, 2-карбоксигексил и так далее) или защищенный карбокси(низший)алкил, причем более предпочтительным "низшим алканоил(-низшим)алкилом" может быть (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алканоил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, и наиболее предпочтительным может быть формилметил; предпочтительным "карбокси(низшим)алкилом" может быть карбокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, и наиболее предпочтительным может быть карбоксиметил; и предпочтительным "защищенным карбокси(низшим)алкилом" может быть эстерифицированный карбокси(низший)алкил и амидированный карбокси(низший)алкил, более предпочтительным может быть низший алкоксикарбонил(низший)алкил (например, метоксикарбонилметил, 2-метоксикарбонилэтил, 1-этоксикарбонилэтил, 2-пропоксикарбонилпропил, 1-(метоксикарбонилметил)этил, 4-трет-бутоксикарбонилбутил, 3-пентилоксикарбонилпентил, 2-гексилоксикарбонилгексил и так далее), карбамоил(низший)алкил (например, карбамоилметил, 1-карбамоилэтил, 2-карбамоилэтил, 2-карбамоилпропил, 1-(карбамоилметил)этил, 4-карбамоилбутил, 3-карбамоилпентил, 2-карбамоилгексил и так далее), N-(низший)алкилкарбамоил(низший)алкил (например, N-метилкарбамоилметил, N-этилкарбамоилметил, 1-(N-этилкарбамоил)этил, 2-(N-этилкарбамоил)этил, 2-(N-изопропилкарбамоил)пропил, 1-((N-этилкарбамоил)метил)этил, 4-(N-бутилкарбамоил)бутил, 3-(N-пентилкарбамоил)пентил, 2-(N-гексилкарбамоил)гексил и так далее), N,N-ди(низший)алкилкарбамоил(низший)алкил (например, N,N-диметилкарбамоилметил, N,N-диэтилкарбамоилэтил, 1-(N,N-диметилкарбамоил)этил, 2-(N,N-диэтилкарбамоил)этил, 2-(N-метил-N-этилкарбамоил)пропил, 2-(N,N-дипропилкарбамоил)пропил, 1-(N,N-диэтилкарбамоил)метил/этил, 4-(N,N-дибутилкарбамоил)бутил, 3-(N,N-дипентилкарбамоил)пентил, 2-(N-пентил-N-гексилкарбамоил)гексил и так далее); причем намного предпочтительнее использовать (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксикарбонил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, карбамоил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилкарбамоил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил и N,N-ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилкарбамоил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, и наиболее предпочтительным является метоксикарбонилметил, карбамоилметил, N-этилкарбамоилметил и N,N-диэтилкарбамоилметил.

Пригодным "гидрокси(низшим)алкилом" могут быть имеющие от 2 до 7 атомов углерода и имеющие гидроксильную группу у терминального атома углерода, например, 2-гидроксиэтил, 1-(гидроксиметил)этил, 2-(гидроксиметил)пропил, 1-(2-гидроксиэтил)этил, 5-гидроксипентил, 3-(гидроксиметил)пентил, 2-(карбоксиметил)гексил или тому подобное, где предпочтительным может быть гидроксид(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)алкил и наиболее предпочтительным может быть 2-гидроксиэтил.

Пригодный "формил(низший)алкил" может включать формилметил, 1-формилэтил, 2-формилпропил, 4-формилбутил, 3-формилпентил, 1-(формилметил)этил, 2-формилгексил, и тому подобное, где предпочтительным может быть формил (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил и наиболее предпочтительным может быть формилметил.

Пригодный "низший алкенилен" может включать винилен, пропенилен, 2-бутилен, 3-метил-1-пропенилен, 3-пентенилен, 1-гексенилен и тому подобное, где предпочтительным может быть (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенилен и наиболее предпочтительным может быть винилен.

Способы получения искомого соединения (I) настоящего изобретения объясняются подробно ниже.

#### Способ 1

Искомое соединение (I) или его соль можно получить путем взаимодействия соединения (II) реакционноспособного производного у карбоксильной группы, или его соли с соединением (III) или его реакционноспособным производным у аминогруппы, или его солью.

Пригодные соли соединений (II) и (III) могут быть отнесены к тем солям, которые приведены в отношении соединения (I).

Пригодное реакционноспособное производное у карбоксильной группы соединения (II) может включать галогенангидрид, ангидрид кислоты, активированный амид, активированный сложный эфир и тому подобное. Пригодными примерами реакционноспособных производных могут быть хлорангидрид, азид кислоты, смешанный ангидрид кислоты с кислотой, такой как замещенная фосфорная кислота (например, диалкилфосфорная кислота, фенилфосфорная кислота, дифенилфосфорная кислота, дибензилфосфорная кислота, галоидзамещенная фосфорная кислота и так далее), диалкилфосфорная кислота, сернистая кислота, тиосернистая кислота, серная кислота, сульфоновая кислота (например, метансульфокислота и так далее), алифатическая карбоновая кислота (например, уксусная кислота, пропионовая кислота, масляная кислота, изомасляная кислота, пивалиновая кислота, пентановая кислота, изопентановая кислота, 2-этилмасляная кислота, трихлоруксусная кислота и так далее) или ароматическая карбоновая кислота (например, бензойная кислота и так далее); симметрический ангидрид кислоты; активированный амид с имидазолом, 4-замещенным имидазолом, диметилпиразолом, триазолом, тетразолом или 1-гидрокси-1Н-бензотриазолом; или активированный сложный эфир (например, сложный цианометиловый эфир, сложный метоксиметиловый эфир, сложный диметилминометиловый  $/(CH_3)_2N^+=CH-/$  эфир, сложный виниловый эфир, сложный пропаргиловый эфир, сложный п-нитрофениловый эфир, сложный 2,4-динитрофениловый эфир, сложный трихлорфениловый эфир, сложный пентахлорфениловый эфир, сложный мезилфениловый эфир, сложный финилазофениловый эфир, сложный фениловый тиоэфир, сложный п-нитрофениловый тиоэфир, сложный п-крезиловый тиоэфир, сложный карбоксиметиловый тиоэфир, сложный пираниловый эфир, сложный пиридиловый эфир, сложный пиперидиловый эфир, сложный 8-хинолиловый тиоэфир и так далее) или сложный эфир с N-гидроксисоединением (например, N,N-диметилгидроксиламином, 1-гидрокси-2-(1Н)-пиридоном, N-гидроксисукцинимидом, N-гидроксифталиимидом, 1-гидрокси-1Н-бензотриазолом и так далее) и тому подобное. Эти реакционноспособные производные могут быть по выбору использованы в соответствии с типом используемого соединения (If).

Пригодные реакционноспособные производные у аминогруппы соединения (III) могут включать имино типа шиффово основания или его изомер типа таутомерного знамина, образованные путем взаимодействия соединения (III) с карбонильным соединением, таким как альдегид, кетон или тому подобное; сипил-

производное, образованное путем взаимодействия соединения (III) с силсилсоединением, таким как бис(триметилсиллил)ацетамид, моно(триметилсиллил)ацетамид, бис(триметилсиллил)мочевина или тому подобное; производное, образованное путем взаимодействия соединения (III) с треххлористым фосфором или фосгеном, и тому подобное.

Взаимодействие обычно осуществляют в традиционном растворителе, таком как вода, спирт (например, метанол, этанол и так далее), ацетон, диоксан, ацетонитрил, хлороформ, метиленхлорид, этиленхлорид, тетрагидрофуран, этилацетат, N,N-диметилформамид, пиридин или любой другой органический растворитель, который не оказывает отрицательное влияние на реакцию. Эти традиционные растворители также могут быть использованы в смеси с водой.

При таком взаимодействии, когда соединение (N) используют в форме свободной кислоты или форме ее соли, реакцию обычно осуществляют в присутствии традиционного конденсирующего агента, такого как N,N'-дициклогексилкарбодиимид или тому подобное.

Реакцию можно осуществлять в присутствии неорганического или органического основания, такого как карбонат щелочного металла, бикарбонат щелочного металла, три(низший)алкиламин (например, триэтиламин и так далее), пиридин, II-(низший)алкилморфолин, N,N-ди(низший)алкилбензиламин или тому подобное.

Температура проведения реакции не имеет решающего значения, и взаимодействие обычно осуществляют в режиме от охлаждения до нагревания.

#### Способ 2

Искомое соединение (Ib) или его соль можно получить, подвергая соединение (Ia) или его соль реакции элиминирования карбокси-защитной группы.

Пригодную соль соединения (Ia) можно отнести к числу кислых аддитивных солей, упоминаемых в отношении соединения (I).

Пригодную соль соединения (Ib) можно отнести к тем солям, которые упоминаются в отношении соединения (I).

Данную реакцию обычно осуществляют в соответствии с традиционным способом, таким как гидролиз или тому подобное.

Гидролиз предпочтительно осуществляют в присутствии основания или кислоты, включая кислоту Льюиса. Пригодное основание может включать неорганическое основание и органическое основание, такое как щелочной металл (например, натрий, калий и так далее), щелочно-земельный металл (например, магний, кальций и так далее), гидроксид, или карбонат, или бикарбонат такого металла, триалкиламин (например, триметиламин, триэтиламин и так далее), пиколлин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен или тому подобное.

Пригодная кислота может включать органическую кислоту (например, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, трихлоруксусную кислоту, трифторуксусную кислоту и так далее) и неорганическую кислоту (например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, хлористый водород, бромистый водород и так далее). Элиминирование с использованием кислоты Льюиса, такой как тригалогенуксусная кислота (например, трихлоруксусная кислота, трифторуксусная кислота и так далее), предпочтительно осуществляют в присутствии агентов, улавливающих катионы (например, анизол, фенол и так далее).

Взаимодействие обычно осуществляют в растворителе, таком как вода, спирт (например, метанол, этанол и так далее), метиленхлорид, тетрагидрофуран, их смесь, или любом другом растворителе, который не оказывает отрицательного влияния на реакцию. В качестве растворителя также можно использовать жидкое основание или кислоту.

Температура проведения реакции не имеет решающего значения, и реакцию обычно осуществляют в режиме от охлаждения до нагревания.

#### Способ 3

Искомое соединение (Ic) или его соль можно получить, подвергая соединение (IV) или его соль реакции окисления.

Эту реакцию окисления можно осуществлять путем взаимодействия соединения (IV) или его соли с традиционным окислителем, используемым для окисления гидроксильной группы в данной области техники.

Пригодными примерами указанного окислителя могут быть хромовая кислота; реагент Джонса; двуокись марганца; диметилсульфоксид, активированный дициклогексилкарбодиимидом, ангидридом кислоты (например, уксусным ангидридом и так далее) или галогенангидридом (например, ацетилхлоридом, оксалилхлоридом и так далее); или тому подобное.

Реакцию обычно осуществляют в пригодном растворителе, таком как ацетон, хлороформ, метиленхлорид, пиридин или любой другой растворитель, который не оказывает отрицательного влияния на проведение реакции. Растворитель выбирают в соответствии с используемыми условиями проведения реакции.

Реакционная температура не играет решающего влияния, и реакцию обычно осуществляют в режиме охлаждения, при комнатной температуре или при нагревании.

#### Способ 4

Искомое соединение (Id) или его соль можно получить, подвергая соединение (Ib) или его реакционноспособное производное у карбоксильной группы, или его соль, реакции амидирования.

Эту реакцию амидирования можно осуществлять путем взаимодействия соединения (Id) или его реакционноспособного производного у карбоксильной группы, или его соли, с соединением амина, или его реакционноспособным производным у аминогруппы, или его солью.

Пригодным примером указанного соединения амина может быть соединение формулы:  $R_N-H$  (где  $R_N$  обозначает амина, N-низший алкиламино, N-высший алкиламино, N,N-ди(низший)алкиламино или N-низший алкил-N-ар(низший)алкиламино), или тому подобное.

Условия реакции относительно данного способа (например, соль, реакционноспособное производное, растворитель, температура реакции и так далее) можно отнести к тем, которые приведены в отношении вышеупомянутого Способа 1.

Искомое соединение (I) настоящего изобретения является антагонистом аденозина и обладает различными фармацевтическими действиями, как указано выше.

С тем, чтобы показать полезность соединения (I) настоящего изобретения, ниже приводится результат испытания характерного соединения настоящего изобретения.

Испытание 1: Диуретическая активность

/ I / Метод испытания

Самцов крыс линии JCL : SD в возрасте 9 недель и весом 170-220 г используют после голодания в течение 18 часов. Сразу же после перорального введения испытуемого лекарственного средства, суспендированного в 0,5 % метилцеллюлозы (0,5 % MC), животным дают 20 мл/кг физиологического раствора, перорально. Крыс помещают по трое в герметическую камеру для исследования метаболизма. Мочу собирают в течение 6 часов. Объем мочи измеряют мерным цилиндром.

По методике, приведенной выше (испытание I), испытывали следующие соединения:

(1). (2R)-1-[3-(2-фенилпиразол[1,5-а]пиридин-3-ил)акрилоил]-2-(карбоксиметил)пиперидин(трансизомер) — соединение примера 3;

(2). (2R)-1-[3-(2-фенилпиразол[1,5-а]пиридин-3-ил)акрилоил]-2-(карбамоилметил)пиперидин(трансизомер) — соединение примера 6;

(3). (2R)-1-[3-(2-фенилпиразол[1,5-а]пиридин-3-ил)акрилоил]-2-(N,N-диэтилкарбамоилметил)пиперидин(трансизомер) — соединение примера 8.

Было испытано следующее соединение EP 0299209:

(X). (2R)-1-[3-(2-фенилпиразол[1,5-а]пиридин-3-ил)акрилоил]-2-(2-гидроксиэтил)пиперидин (трансизомер) — соединение примера 22.

Результаты испытаний

Мочевыделение (контроль = 100%) (доза 1 мг /кг)

Испытуемое соединение      Выделение (%)

(1) 153

133

218

117

Испытание на токсичность

Методика испытаний.

Испытуемое соединение (1), приведено выше, (доза 200 мг/кг) вводили внутривенно самцам крыс CgJ: CD (5 крыс на группу, возраст 5 недель).

Результат: не погибла ни одна крыса.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может быть использована в форме фармацевтического препарата, например, в твердой, полутвердой или жидкой форме, который содержит соединение пиразолопиридина (I) или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве активного ингредиента, в смеси с органическим или неорганическим носителем или наполнителем, пригодным для ректального, легочного (назальной или трансбуккальной аспирации), назального, глазного, наружного (местного), перорального или парентерального (включая подкожное, внутривенное и внутримышечное) введения или инсuffляции. Активный ингредиент может быть приготовлен, например, с обычными нетоксичными, фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, гранул, лепешек, капсул, суппозиторий, кремов, мазей, аэрозолей, порошков для инсuffляции, растворов, эмульсий, суспензий и любой другой формы, пригодной для применения. И, если необходимо, могут быть использованы также вспомогательные, стабилизирующие, загущающие и окрашивающие агенты. Соединение (I) пиразолопиридина или его фармацевтически приемлемую соль включают в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для получения желательного фармацевтического эффекта, оказываемого на процесс или состояние заболеваний.

С целью введения композиции человеку или животным, предпочтительно вводить ее внутривенно, внутримышечно, легочно или перорально, либо инсuffляцией. Хотя дозировка терапевтически эффективно количества соединения (I) пиразолопиридина варьируется и также зависит от возраста и состояния каждого отдельного пациента, подлежащего лечению, в случае внутривенного введения суточную дозу 0,01-100 мг соединения (I) пиразолопиридина на кг массы тела человека или животного, в случае внутримышечного введения суточную дозу 0,1-100 мг соединения (I) пиразолопиридина на кг массы тела человека или животного, в случае перорального введения суточную дозу 0,5-100 мг соединения (I) пиразолопиридина на кг массы тела человека или животного обычно назначают для предотвращения и/или лечения вышеуказанных болезней.

Следующие Примеры приводятся с целью более подробной иллюстрации настоящего изобретения.

Пример 1

Тионилхлорид (145 мг) прибавляют по каплям к перемешанной смеси 3-(2-фенилпиразоло/1,5-а/пиридин-3-ил)акриловой кислоты (транс-изомер) (270 мг) и N,N-диметилформамида (1 капля) в метиленхлориде (1,5 мл) при охлаждении на льду. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов и 50 минут растворитель упаривают в вакууме с получением производного хлорангидрида. Вышеуказанное

производное хлор-ангидрида прибавляют порционно к перемешанной смеси (R)-2-(метоксикарбонилметил)пиперидинхлоргидрата (237 мг) и триэтиламина (340 мкл) в метиленхлориде (1,5 мл) при температуре  $-10^{\circ}\text{C}$ .

Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем вливают в ледяную воду (10 мл). Смесь экстрагируют метиленхлоридом (20 мл x 2). Объединенные экстракты промывают 0,1 н. раствором HCl (10 мл), 10 % водным раствором  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушат в присутствии сульфата натрия и упаривают в вакууме с получением неочищенного вещества, которое очищают колоночной хроматографией на силикагеле (10 г) со смесью этилацетата и метиленхлорида (1:10) в качестве элюента, получая (2R)-1-/3-(2-фенилпиразоло/1,5-а/пиридин-3-ил)акрилоил-/2-(метоксикарбонилметил)пиперидин (транс-изомер) (330 мг) в виде масла.

$[\alpha]_D^{19} = +65,11^{\circ} (\text{C}=1,8, \text{MeOH})$

ИК (Пленка): 1730, 1635, 1590, 1515  $\text{cm}^{-1}$

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , S): 1,33-1,77 (7H, м), 2,61 (1H, дд,  $\tau = 14,7$  и  $7,1$  Гц), 2,76 (1H, шир. с), 3,66 (3H, с), 4,76 (1H, шир. с), 6,90 (1H, тд,  $\tau = 6,9$  и  $1,2$  Гц), 7,35 (1H, т,  $\tau = 7,4$  Гц), 7,43-7,55 (3H, м), 7,72 (1H, дд,  $\tau = 7,7$  и  $1,7$  Гц), 7,95 (1H, д,  $\tau = 15,5$  Гц), 8,53 (1H, д,  $\tau = 6,9$  Гц). МС: m/e 403 ( $\text{M}^+$ )

#### Пример 2

(2RS)-1-/3-(2-фенилпиразоло/1,5-а/пиридин-3-ил)акрилоил-/2-(метоксикарбонилметил)пиперидин (транс-изомер) получают в соответствии с методикой Примера 1.

ИК (Пленка): 1730, 1635, 1590, 1510  $\text{cm}^{-1}$

Спектр ЯМР аналогичен спектру для соединения Примера 1.

#### Пример 3

Смесь (2R)-1-/3-(2-фенилпиразоло/1,5-а/пиридин-3-ил)акрилоил-/2-(метоксикарбонилметил)пиперидина (транс-изомер) (210 мг) и 1 н. раствора гидроксида натрия (0,573 мл) в метаноле (2,0 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. Метанол упаривают в вакууме, после чего к остатку прибавляют воду (20 мл). Раствор подкисляют 1 н. раствором хлористоводородной кислоты и экстрагируют метиленхлоридом (10 мл x 2). Объединенные экстракты промывают соевым раствором (10 мл), сушат в присутствии сульфата натрия и упаривают в вакууме. Сырое вещество в виде кристаллов перекристаллизовывают из смеси этилацетата и простого диэтилового эфира с получением бесцветных кристаллов (2R)-1-/3-(2-фенилпиразоло/1,5-а/пиридин-3-ил)акрилоил-/3-(карбоксиметил)пиперидина (транс-изомер) (152,7 мг); температура плавления  $165-166^{\circ}\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{18} = +72,75^{\circ} (\text{C}=1,09, \text{MeOH})$ ; ИК (Nujol): 1715, 1625, 1570, 1510  $\text{cm}^{-1}$ ; ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,36-1,82 (7H, м), 2,57 (1H, дд,  $\tau = 15,1$  и  $6,4$  Гц), 2,67-3,25 (2H, м), 4,69 (1H, шир. с), 6,40-7,34 (2H, м), 7,37-7,51 (4H, м), 7,65-7,77 (3H, м), 7,89 (1H, д,  $\tau = 15,5$  Гц), 8,44 (1H, шир. с), 10,40 (1H, шир. с); Анализ: вычислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ : C 70,93, H 5,95, N 10,79; найдено: C 70,81, H 5,97, N 10,66.

#### Пример 4

(2RS)-1-/3-(2-фенилпиразоло/1,5-а/пиридин-3-ил)акрилоил-/2-(карбоксиметил)пиперидин (транс-изомер) получают в соответствии с методикой Примера 3; температура плавления  $132-134^{\circ}\text{C}$ ; ИК (Nujol): 1705, 1625, 1560, 1505  $\text{cm}^{-1}$ ; спектр ЯМР аналогичен спектру для соединения Примера 3.

#### Пример 5

Раствор диметилсульфоксида (202 мг) в метиленхлориде (1,0 мл) прибавляют по каплям к раствору оксалилдихлорида (247 мг) в метиленхлориде (10 мл) в течение 5 минут при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$ . Через 10 минут прибавляют по каплям в течение 10 минут при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  раствор (2R)-1-/3-(2-фенилпиразоло/1,5-а/пиридин-3-ил)акрилоил-/2-(2-гидроксиэтил)пиперидина (транс-изомер) (364 мг) в метиленхлориде (3,4 мг). Раствор перемешивают при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 20 минут и при температуре  $-45^{\circ}\text{C}$  в течение одного часа. К раствору прибавляют триэтиламин (986 мкл) и смесь перемешивают при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 20 минут. В реакционную смесь прибавляют насыщенный раствор хлористого аммония (20 мл) и полученную смесь экстрагируют метиленхлоридом (10 мл x 2). Объединенные экстракты промывают соевым раствором (10 мл), сушат в присутствии сульфата магния и упаривают в вакууме. Сырое вещество очищают колоночной хроматографией на силикагеле (10 г) со смесью метиленхлорида и этилацетата (10 : 1) в качестве элюента, получая (2R)-1-/3-(2-фенилпиразоло/1,5-а/пиридин-3-ил)акрилоил-/2-(формилметил)пиперидин (транс-изомер) (139,0 мг) в виде масла.  $[\alpha]_D^{17} = +35,41^{\circ} (\text{C}=1,44, \text{MeOH})$ ; ИК (Пленка): 1720, 1640, 1590, 1520  $\text{cm}^{-1}$ ; ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,05-2,10 (8H, м), 2,22-3,12 (3H, м), 6,50-6,93 (2H, м), 7,05-7,54 (4H, м), 7,67-7,81 (3H, м), 7,93 (1H, д,  $\tau = 15,4$  Гц), 8,45-8,53 (1H, м), 9,68-9,75 (1H, м).

#### Пример 6

Тионилхлорид (0,2 мл) прибавляют по каплям к раствору метиленхлорида (сухой, 40 мл) и N,N-диметилформамида (0,2 мл) при температуре  $0^{\circ}\text{C}$  и перемешивают в течение 30 минут. К этому охлажденному раствору прибавляют (2R)-1-/3-(2-фенилпиразоло/1,5-а/пиридин-3-ил)акрилоил-/2-(карбоксиметил)пиперидин (транс-изомер) (1,0 г) и смесь перемешивают в течение 1,5 часа. К этому раствору прибавляют раствор 28 % водного аммиака (20 мл) и перемешивание продолжают в течение еще 2 часов. Водную и органическую фазы разделяют и органический слой упаривают. Маслянистый остаток подвергают колоночной хроматографии (силикагель, 60 меш) с использованием этилацетата в качестве элюента. Упаривание растворителя позволяет получить (2R)-1-/3-(2-фенилпиразоло/1,5-а/пиридин-3-ил)акрилоил-/2-(карбаомилметил)пиперидин (транс-изомер) (405 мг) в виде гранулированного твердого тела белого цвета; температура плавления  $195-197^{\circ}\text{C}$ ; ИК (Nujol): 3440, 3160, 1675, 1645  $\text{cm}^{-1}$ ; ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,6-1,7 (7H, м), 2,47 (1H, дд,  $\tau = 5,1$  и  $15,9$  Гц), 2,7 (1H, шир. д), 3,15 (0,25H, шир. т), 3,75 (0,3H, шир. с), 5,31 (1H, шир. д), 6,69 (0,5H, д,  $\tau = 15,43$  Гц), 6,92 (1H, т,  $\tau = 5,63$  Гц), 7,5 (5H, м), 7,68 (2H, дд,  $\tau = 1,87$  и  $7,5$  Гц), 7,94 (1H, д,  $\tau = 15,43$  Гц), 8,53 (1H, д,  $\tau = 6,9$  Гц); МС: m/e 388 ( $\text{M}^+$ ), 329, 247, 219, 218, 217, 141; Анализ: вычислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$  388,468;

С 71,1, Н 6,2, N 14,4; найдено: С 70,6, Н 6,4, N 14,3.

Следующие соединения (Примеры 7 и 8) получают в соответствии с методикой Примера 6.

**Пример 7**

(2R)-1-/3-(2-фенилпиразоло/1,5-а/пиридин-3-ил)акрилоил/-2-(N-этилкарбамоилметил)пиперидин (транс-изомер); температура плавления 142-143 °С; ИК (Nujol): 3500, 3450, 3300, 1655, 1640  $\text{cm}^{-1}$ ; ЯМР ( $\text{CD Cl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,09 (3H, т,  $\tau=7,27$  Гц), 1,5 (1H, шир. с), 1,64 (1H, с), 1,7 (6H, м), 2,45 (1H, дд,  $\tau=5,0$  и  $\tau=15,17$  Гц), 2,75 (0,6H, шир. с), 3,25 (2H, м), 4,76 (0,25H, шир. д), 5,15 (0,25H, шир. д), 6,66 (0,3H, д,  $\tau=15,3$  Гц), 6,91 (1H, т,  $\tau=6,25$  Гц), 7,28-7,68 (8H, м), 7,8 (1H, д,  $\tau=15,30$  Гц), 8,52 (1H, д,  $\tau=6,91$  Гц); МС:  $m/e$  416 ( $M^+$ ), 329, 245, 219, 169; Анализ: вычислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  С 70,56, Н 6,87, N 13,16; найдено: С 70,23, Н 6,99, N 13,08.

**Пример 8**

(2R)-1-/3-(2-фенилпиразоло/1,5-а/пиридин-3-ил)акрилоил/-2-(N,N-диэтилкарбамоилметил)пиперидин (транс-изомер); ИК ( $\text{CHCl}_3$ ): 3700, 3500, 1643, 1600  $\text{cm}^{-1}$ ; ЯМР ( $\text{CD Cl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,08 (3H, т,  $\tau=7,1$  Гц), 1,18 (3H, т,  $\tau=7,1$  Гц), 1,72 (7H, м), 2,6 (2H, м), 3,33 (4H, м), 5,10 (1H, шир. с), 6,90 (1H, т,  $\tau=5,58$  Гц), 7,46 (4H, м), 7,69 (2H, дд,  $\tau=6,23$  и 7,7 Гц), 7,91 (1H, д,  $\tau=15,3$  Гц), 8,2 (0,25H, шир. с), 8,52 (1H, д,  $\tau=6,92$  Гц); МС:  $m/e$  444 ( $M^+$ ), 325, 247, 219, 197.

**Пример 9**

Раствор (2R)-1-/3-(2-фенилпиразоло/1,5-а/пиридин-3-ил)акрилоил/-2- (карбоксиметил)пиперидина (транс-изомер) (5,73 г) в метаноле 287 мл) подвергают воздействию солнечного света в течение 32 часов. Желтые кристаллы выделяют фильтрацией, промывают метанолом и сушат в вакууме с получением 4,97 г цис-изомера данного соединения. Суспензию этого цис-изомера (4,83 г) в метаноле (350 мл) нагревают с обратным холодильником и охлаждают до комнатной температуры. Преципитаты собирают фильтрацией, промывают метанолом и сушат в вакууме с получением желтых призм (2R)-1-/3-(2-фенилпиразоло/1,5-а/пиридин-3-ил)акрилоил/-2-(карбоксиметил)пиперидина (цис-изомер) (4,20 г); температура плавления: 195-196 °С; ИК (Nujol): 1715, 1625, 1570, 1525  $\text{cm}^{-1}$ ; ЯМР ( $\text{DMCO} - d_6$ ,  $\delta$ ): 0,40 -1,60 (6H, м), 2,07 (0,5H, дд,  $\tau=15,1$  и  $\tau=5,1$  Гц), 2,90 (0,5H, т,  $\tau=12,5$  Гц), 3,34 (1H, шир. с), 3,74 (0,5H, шир. д,  $\tau=13,3$  Гц), 4,23 (0,5H, шир. д,  $\tau=13,3$  Гц), 4,42-4,59 (0,5H, м), 4,70-4,90 (0,5H, м), 6,20 (0,5H, д,  $\tau=12,0$  Гц), 6,22 (0,5H, д,  $\tau=12,0$  Гц), 6,75 (0,5H, д,  $\tau=12,0$  Гц), 6,81 (0,5H, д,  $\tau=12,0$  Гц), 6,97 (1H, т,  $\tau=6,6$  Гц), 7,31 (1H, т,  $\tau=7,9$  Гц), 7,41-7,55 (4H, м), 7,76-7,79 (2H, м), 3,74 (1H, д,  $\tau=6,9$  Гц), 12,29 (1H, шир. с); Анализ: вычислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ : С 70,93, Н 5,95, N 10,79; найдено: С 70,74, Н 6,05, N 10,76.

Следующие соединения (Примеры 10-16) получают в соответствии с методикой Примера 1.

**Пример 10**

(2R)-1-/3-(2-фенилпиразоло/1,5-а/пиридин-3-ил)акрилоил/-2-(карбоксиметил)пиперидин (транс-изомер); температура плавления 165-166 °С;  $[\alpha]_D^{18} = +72,75^\circ$  (С = 1,09, MeOH); ИК (Nujol): 1715, 1625, 1570, 1510  $\text{cm}^{-1}$ .

**Пример 11**

(2RS)-1-/3-(2-фенилпиразоло/1,5-а/пиридин-3-ил)акрилоил/-2-(карбоксиметил)пиперидин (транс-изомер); температура плавления 132 - 134 °С; ИК (Nujol): 1705, 1625, 1560, 1505  $\text{cm}^{-1}$ .

**Пример 12**

(2R)-1-/3-(2-фенилпиразоло/1,5-а/пиридин-3-ил)акрилоил/-2- (формилметил)пиперидин (транс-изомер);  $[\alpha]_D^{17} = +35,41^\circ$  (С = 1,44, MeOH); ИК (Пленка): 1720, 1640, 1590, 1520  $\text{cm}^{-1}$ .

**Пример 13**

(2R)-1-/3-(2-фенилпиразоло/1,5-а/пиридин-3-ил)акрилоил/-2-(карбамоилметил)пиперидин (транс-изомер); температура плавления 195 – 197 °С; ИК (Nujol): 3440, 3160, 1675, 1645  $\text{cm}^{-1}$ .

**Пример 14**

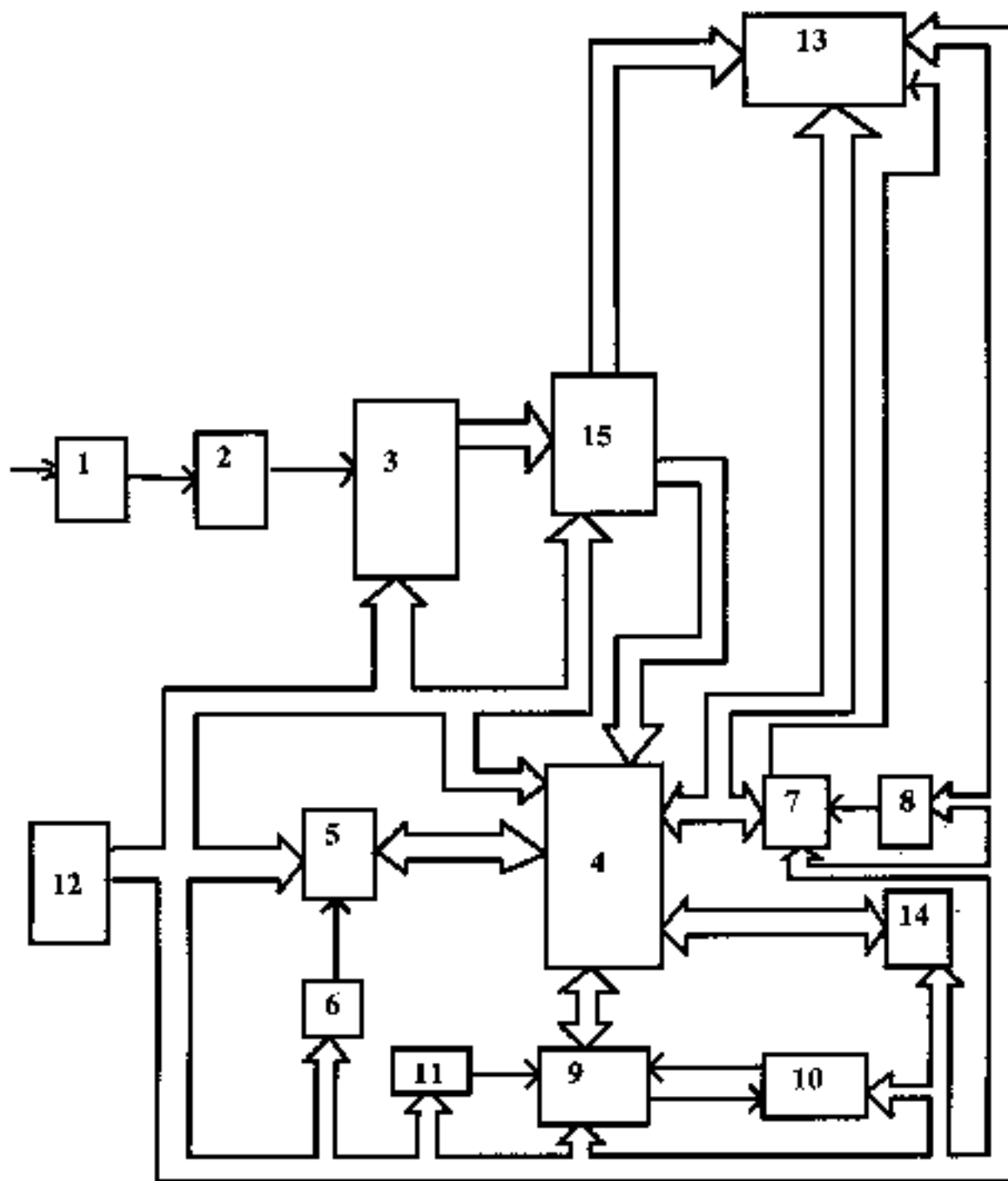
(2R)-1-/3-(2-фенилпиразоло/1,5-а/пиридин-3-ил)акрилоил/-2-(N-этилкарбамоилметил)пиперидин (транс-изомер); температура плавления 142 - 143 °С; ИК (Nujol): 3500, 3450, 3300, 1655, 1640  $\text{cm}^{-1}$ .

**Пример 15**

(2R)-1-/3-(2-фенилпиразоло/1,5-а/пиридин-3-ил)акрилоил/-2-(N,N-диэтилкарбамоилметил)пиперидин (транс-изомер); ИК ( $\text{CHCl}_3$ ): 3700, 3500, 1643, 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

**Пример 16**

(2R)-1-/3-(2-фенилпиразоло/1,5-а/пиридин-3-ил)акрилоил/-2- (карбоксиметил)пиперидин (цис-изомер); температура плавления 195 – 196 °С; ИК (Nujol): 1715, 1625, 1570, 1525  $\text{cm}^{-1}$ .



Фіг. 1

Тираж 50 екз.

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

Україна, 01133, м. Київ-133, бул. Л. Українки, 26

(044) 295 – 81 – 42

(044) 295 – 61 – 97