



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07D 211/42 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07F 9/59 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003107572/04, 20.08.2001

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.08.2001

(30) Приоритет: 21.08.2000 EP 00117918.3

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2004

(45) Опубликовано: 20.03.2006 Бюл. № 8

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2126404 C1, 20.09.1999. RU 2152930
C2, 20.07.2000. EP 0824098 A1, 18.02.1998.
WO 95/25721 A1, 28.09.1995.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 21.03.2003(86) Заявка РСТ:
EP 01/09561 (20.08.2001)(87) Публикация РСТ:
WO 02/16321 (28.02.2002)Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

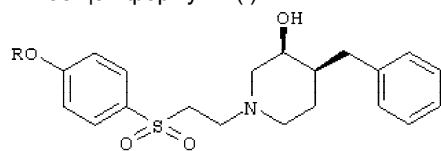
АЛАНЕН Александер (FR),
БЮТТЕЛЛЬМАНН Бернд (DE),
ФИШЕР Хольгер (CH),
ЭТС-НЕДАР Мари-Поль (FR),
ХУВИЛЕР Йёрг (CH),
ПИНАР Эмманюэль (FR),
ВИЛЕ Рене (CH)

(73) Патентообладатель(и):

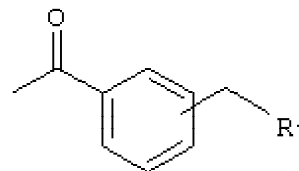
Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 3-ГИДРОКСИПИПЕРИДИНА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым производным 3-
гидроксипиперидина
общей формулы (I)где R означает (a) -C(O)(CH₂)_nC(O)OH,

(6)



где R¹ означает -N(R²)(R³) и R² и R³ каждый
означает водород, низший алкил или циклический
третичный амин; (в) -P(O)(OH)₂ или
(г) -C(O)(CH₂)_nNHC(O)(CH₂)_nN(R²)(R³), n
означает целое число 1-4. Указанные соединения
могут применяться в качестве пролекарств для
получения лекарственных средств для лечения
заболеваний, связанных с блокаторами подтипа
рецепторов NMDA. 2 н. и 8 з.п. ф-лы, 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 211/42 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07F 9/59 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2003107572/04, 20.08.2001

(24) Effective date for property rights: 20.08.2001

(30) Priority: 21.08.2000 EP 00117918.3

(43) Application published: 10.08.2004

(45) Date of publication: 20.03.2006 Bull. 8

(85) Commencement of national phase: 21.03.2003

(86) PCT application:
EP 01/09561 (20.08.2001)(87) PCT publication:
WO 02/16321 (28.02.2002)

Mail address:

101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.
I.A.Veselitskoj, reg. № 11

(72) Inventor(s):

ALANEN Aleksander (FR),
BJuTTELL'MANN Bernd (DE),
FISHER Khol'ger (CH),
EhTS-NEDAR Mari-Pol' (FR),
KhUVILER Jerg (CH),
JEhShKE Georg (CH),
PINAR Ehmmanjuehl' (FR),
VILE Rene (CH)

(73) Proprietor(s):

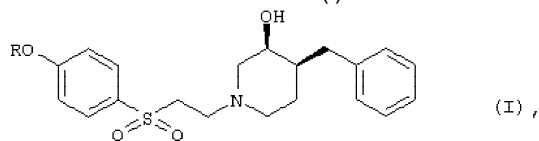
F.KhOFFMANN-LJa ROSh AG (CH)

(54) DERIVATIVES OF 3-HYDROXYPIPERIDINE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF

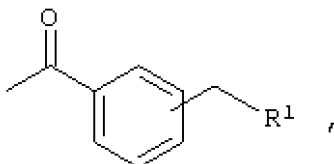
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to new
derivatives of 3-hydroxypiperidine of the general
formula (I):



wherein R means (a): $-C(O)(CH_2)_n C(O)OH$; (b):
wherein R^1

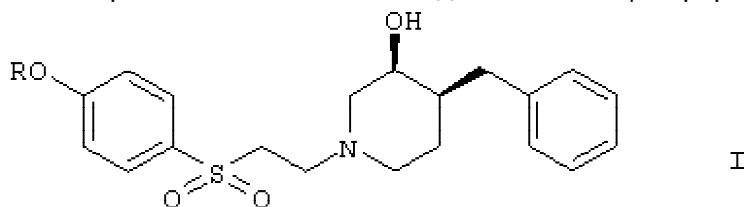


means $-N(R^2)(R^3)$; each R^2 and R^3 means hydrogen
atom, lower alkyl or cyclic tertiary amine; (c):
 $-P(O)(OH)_2$ or (d):
 $-C(O)(CH_2)_n$ and $-NHC(O)(CH_2)_n N(R^2)(R^3)$ wherein
n means a whole number 1-4. Indicated compounds
can be used as prodrugs in preparing medicinal
agents used in treatment of diseases associated
with blocking agents for receptors of subtype NMDA.

EFFECT: valuable medicinal properties of
compounds and composition.

10 cl, 1 tbl, 20 ex

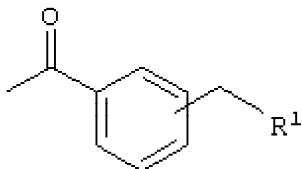
Изобретение относится к соединениям общей формулы



где

R означает

(a) $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OH}$,

(б) , где R¹ означает $-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ и R² и R³ каждый означает

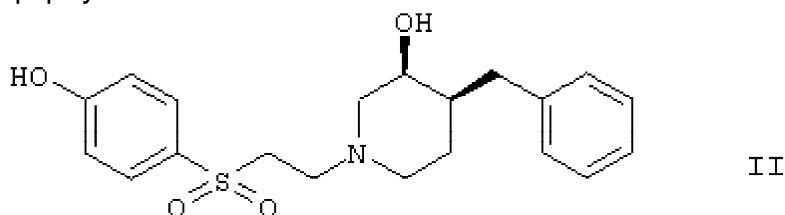
независимо друг от друга водород или (низш.)алкил, или означает циклический третичный амин, необязательно замещенный (низш.)алкилом,

(в) $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ или

(г) означает $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$; и

n означает 1, 2, 3 или 4;

и их фармацевтически приемлемым кислотно-аддитивным солям. Было найдено, что данные соединения формулы I могут применяться в качестве пролекарств соединений формулы



30 которые являются селективными блокаторами подтипа рецепторов NMDA (N-метил-D-аспартата).

В большинстве случаев пролекарство представляет собой фармакологически неактивное производное молекулы родительского препарата, которому в организме необходима спонтанная или энзиматическая трансформация, чтобы высвободить активный препарат, и которое обладает улучшенными свойствами доставки по сравнению с молекулой родительского препарата. Было показано, что молекула с оптимальной структурной конфигурацией и оптимальными физико-химическими свойствами для выявления требуемого терапевтического ответа на своем сайте-мишени необязательно обладает лучшей молекулярной формой и свойствами ее доставки в точку ее окончательного действия. Обычно только малая часть введенных доз достигает области мишени, и, поскольку большинство агентов взаимодействует также с сайтами, не являющимися мишенями, неэффективная доставка может приводить к нежелательным побочным эффектам. Данный факт различий в транспорте и характеристиках эффекта *in situ* для многих лекарственных молекул является основной причиной, по которой биобратимая химическая модификация лекарств, т.е. образование пролекарств, является способом, с помощью которого часто можно достичь существенного улучшения общей эффективности препаратов. Пролекарства создают для преодоления фармацевтически и фармакокинетически ориентированных проблем, связанных с родительской лекарственной молекулой, которые в ином случае ограничили бы клиническую полезность препарата.

В последние годы использовалось несколько типов биобратимых производных для применения в создании пролекарств. Наиболее известно использование сложных эфиров в качестве пролекарства для препаратов, содержащих карбоксильную или гидроксильную группу. Кроме того, хорошо известными являются пролекарства на основе производных

пептидов, 4-имидазолидинонов и тому подобные, описанные в Drugs of the Future, 1991, 16 (5), 443-458, или на основе N-оксидов, описанные, например, в US 5691336.

Однако преимущество пролекарства состоит в его физических свойствах, таких как повышенная растворимость в воде для парентерального введения при физиологических значениях pH, по сравнению с родительским препаратом или оно усиливает всасывание из пищеварительного тракта, или оно может повышать устойчивость при длительном хранении.

Соединения формулы II имеют ограниченную растворимость в воде при физиологическом значении pH, не допускающую введение больших доз, Поэтому выгодно найти производные соединений формулы II, делающие их пригодными для парентерального и внутримышечного введения.

Показано, что соединения формулы I удовлетворяют всем требованиям хорошего пролекарства. А именно, были продемонстрированы повышение растворимости до десятикратной при физиологическом значении pH по сравнению с родительским соединением, устойчивость в растворе при комнатной температуре в течение 48 ч и быстрый гидролиз в плазме.

Как упоминалось ранее, соединения формулы II являются селективными блокаторами рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), которые выполняют ключевую функцию в модуляции нейронной активности и пластичности, что делает их основными участниками в опосредовании процессов, лежащих в основе эволюции ЦНС, включая обучаемость, формирование и функционирование памяти.

При патологических состояниях острой и хронической форм нейродегенерации повышенная активация рецепторов NMDA является ключевым событием запуска механизма нейронной клеточной смерти. Рецепторы NMDA состоят из членов двух семейств на основе субъединиц, а именно NR-1 (8 различных вариантов сплайсинга) и NR-2 (A-D), происходящего от различных генов. Члены двух семейств на основе субъединиц демонстрируют разное распределение в различных областях мозга. Гетеромерные комбинации членов NR-1 с различными субъединицами NR-2 приводят к рецепторам NMDA, обладающим различными фармакологическими свойствами. Возможные терапевтические показания для специфических блокаторов подтипа рецепторов NMDA включают острые формы нейродегенерации, вызванной, например, ударом или мозговой травмой; хронические формы нейродегенерации, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона или (ALS) боковой амиотрофический склероз; нейродегенерацию, ассоциированную с бактериальной или вирусной инфекциями, заболевания, такие как шизофрения, возбуждение, депрессия и острая/хроническая боль.

Объектом настоящего изобретения являются новые соединения формулы I, их применение в качестве пролекарств в лечении или профилактике заболеваний, вызванных повышенной активацией соответствующих подтипов рецепторов NMDA, которые включают острые формы нейродегенерации, вызываемой, например, ударом или мозговой травмой; хронические формы нейродегенерации, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона или (ALS) боковой амиотрофический склероз; нейродегенерацию, ассоциированную с бактериальной или вирусной инфекциями, и заболевания, такие как шизофрения, возбуждение, депрессия и острая/хроническая боль, применение данных соединений для получения соответствующих лекарственных средств, способы получения этих новых соединений и содержащих их лекарственных средств.

Подобное соединение формулы II описано в международной заявке WO 95/25721, где общая формула не содержит гидроксильной группы в пиперидиновом кольце. Описано, что эти соединения обладают активностью в отношении глутаматного рецептора или рецептора AMPA для лечения заболеваний, которые связаны с этими рецепторами. Кроме того, подобные соединения описаны в европейском патенте EP 824098, в них пиперидиновое кольцо замещено в положении 4 гидроксильной группой. Описано, что данные соединения обладают активностью в отношении рецептора NMDA и применимы для лечения острых форм нейродегенерации, вызванной, например, ударом или мозговой

травмой, и хронических форм нейродегенерации, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ALS (боковой амиотрофический склероз), нейродегенерации, ассоциированной с бактериальной или вирусной инфекцией, и острой/хронической боли.

Кроме того, известно из WO 00/75109, что соединение формулы II является хорошим специфическим блокатором подтипа рецепторов NMDA, обладающим нейрозащитным действием *in vivo*, менее активным в качестве блокатора кальциевых каналов hERG, и, таким образом, значительно менее вероятно, что оно обладает проаритмической активностью у человека.

Наиболее предпочтительным показанием по настоящему изобретению является лечение или предотвращение удара.

Следующие значения общих терминов, использованных в настоящем описании, применяются независимо от того, употребляются ли термины, о которых идет речь, как таковые или в сочетании.

Термин «(низш.)алкил», как он использован в контексте, означает линейную или разветвленную группу, содержащую 1-7 атомов углерода, например метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет.-бутил и тому подобное. Предпочтительными (низш.)алкильными группами являются группы с 1-4 атомами углерода.

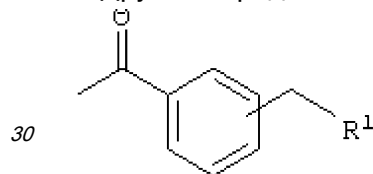
Термин «циклический третичный амин» означает, например, пиррол-1-ил, имидазол-1-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил или морфолин-4-ил. Предпочтительным является пиперазин-1-ил или морфолин-4-ил.

Термин «физиологическое значение pH» означает pH примерно 7, предпочтительно 7,4.

Предпочтительными примерами являются соединения, в которых R означает $-C(O)(CH_2)_nC(O)OH$ и n означает 2, например, следующее соединение:

моно-{(3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый} эфир янтарной кислоты.

Другими предпочтительными соединениями являются соединения, в которых R означает



и R¹ означает морфолинил, 4-метилпиперазинил или $-N(R^2)(R^3)$ и R²/R³ каждый независимо друг от друга означает водород или (низш.)алкил.

Примерами таких соединений являются:

(3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир 4-морфолин-4-илметилбензойной кислоты,

(3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир 4-(4-метилпиперазин-1-илметил)бензойной кислоты,

(3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир 3-(4-метилпиперазин-1-илметил)бензойной кислоты,

(3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир 3-морфолин-4-илметилбензойной кислоты,

(3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир 4-аминометилбензойной кислоты,

(3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир 3-метиламинометилбензойной кислоты или

(3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир 4-метиламинометилбензойной кислоты.

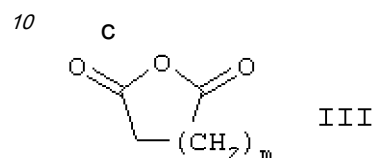
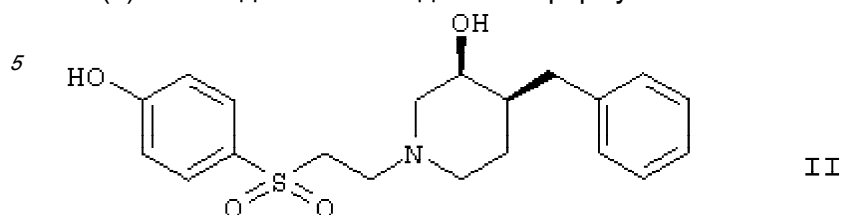
Предпочтительными примерами являются дополнительные соединения, в которых R означает $-P(O)(OH)_2$, например следующее соединение:

моно{(3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый}эфир фосфорной кислоты.

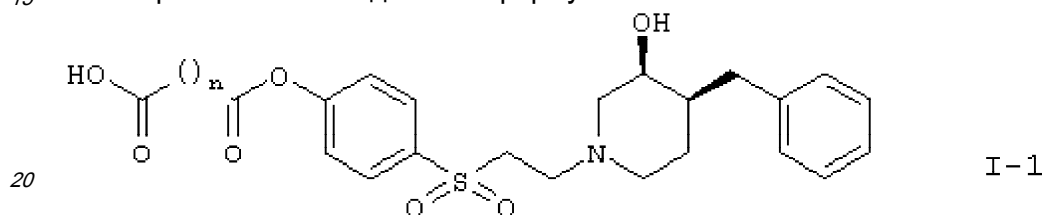
Данные соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут быть

получены способами, известными специалистам, например описанными ниже способами, которые включают

(а) взаимодействие соединения формулы

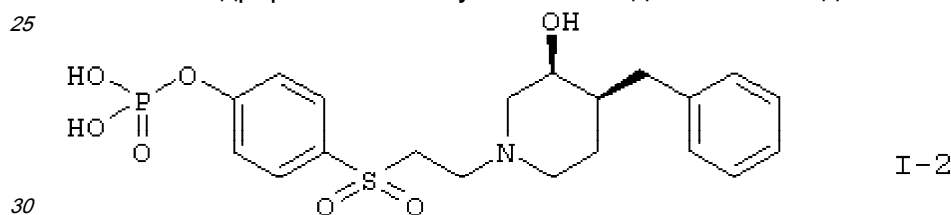


15 с образованием соединения формулы



где m означает 1-3 и n означает 2-4, или

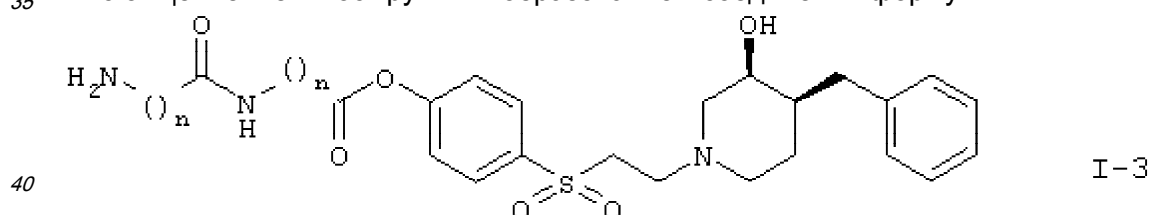
(б) взаимодействием соединения формулы II с $(\text{BnO})_2\text{P}(\text{H})\text{O}/\text{CCl}_4/\text{DMAP}$ /основанием Хюнига и гидрированием полученного соединения в соединение формулы



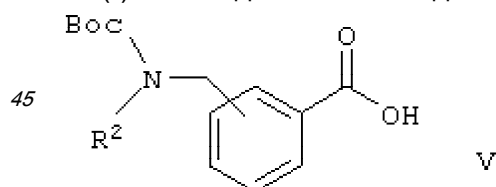
или

(в) взаимодействием соединения формулы II с соединением формулы $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NH}-\text{Boc}$ IV

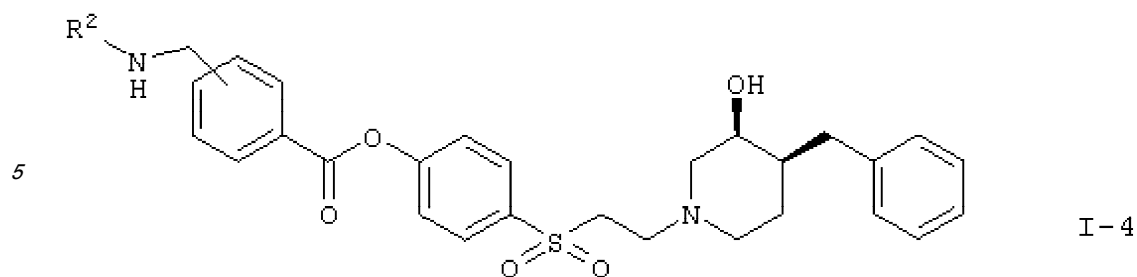
35 с отщеплением Boc-группы и образованием соединения формулы



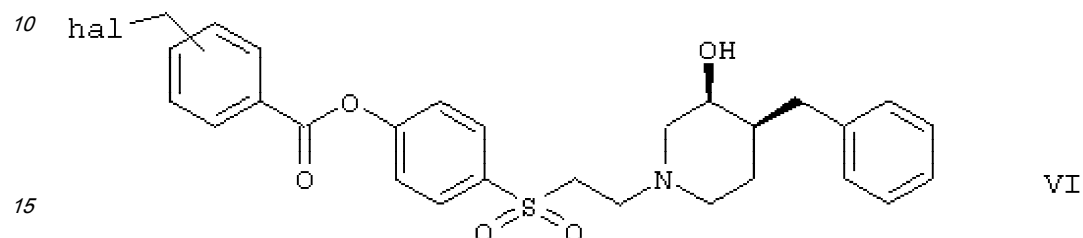
(г) взаимодействием соединения формулы II с соединением формулы



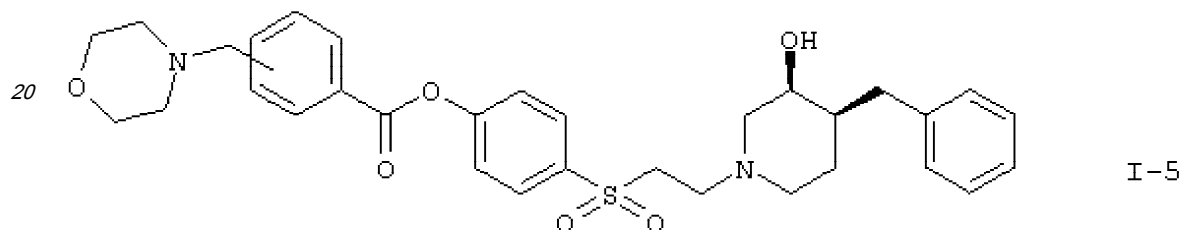
50 с отщеплением Boc-группы при действии TFA (трифторуксусной кислоты) с образованием соединения формулы



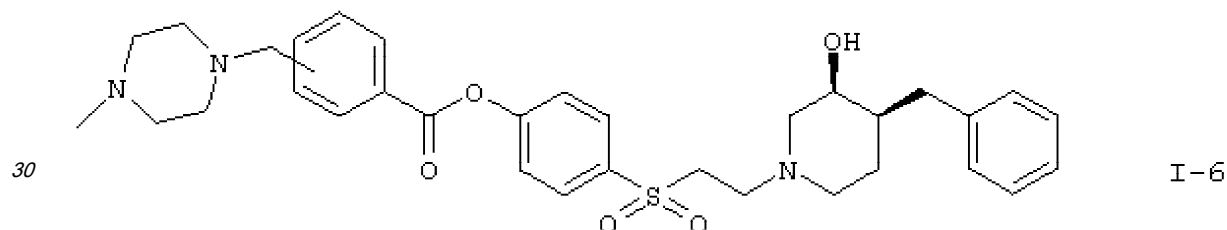
(д) взаимодействием соединения формулы



с морфолином или 4-метилпиперазином с образованием соединения формулы



или



и при необходимости превращение полученного соединения в фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль.

По данному способу соединение формулы I может быть получено, например, в соответствии с вариантом (а) реакции следующим образом.

К раствору соединения формулы II в растворителе, таком как метиленхлорид, прибавляют янтарную кислоту или эквивалентное соединение формулы III и DMAP (4-диметиламинопиридин). Реакционную смесь нагревают при кипении в течение нескольких часов с целью получения требуемого соединения формулы I-1.

В соответствии с вариантом (б) способа соединения, описанное в примере 11, например дибензиловый эфир, (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил] фениловый эфир фосфорной кислоты гидрируют при комнатной температуре обычным способом с целью получения соединения формулы I-2.

Вариант (в) способа описывает методику получения соединения формулы I-3. Способ осуществляют взаимодействием соединения формулы II с соединением формулы IV, например с 3-(3-трет.-бутоксикарбониламинопропиониламино)-пропионовой кислотой в присутствии DMAP (4-диметиламинопиридина) и DAPEC (гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N-этилкарбодиимида) при температуре примерно 0°C. Затем реакционную смесь обрабатывают TFA (трифторуксусной кислотой).

Кроме того, в соответствии с вариантом (г) реакции получают соединение формулы I-4. Реакцию осуществляют взаимодействием соединения формулы II с соединением формулы V, например с 3-[(трет.-бутоксикарбонилметиламино)метил]-бензойной кислоты, в

присутствии DMAP (4-диметиламинопиридина) и DAPEC (гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N-этилкарбодиимида) и впоследствии с TFA (трифторуксусной кислотой).

Вариант (д) способа описывает получение соединений формул I-5 или I-6. Соединение формулы VI, например (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксиперидин-1-ил)этансульфонил] фениловый эфир 4-хлорметилбензойной кислоты, обрабатывают морфолином или 4-метилпиперазином в растворителе, таком как метиленхлорид.

Образование соли проводят при комнатной температуре в соответствии с методиками, которые по существу являются известными и знакомы любому специалисту в этой области.

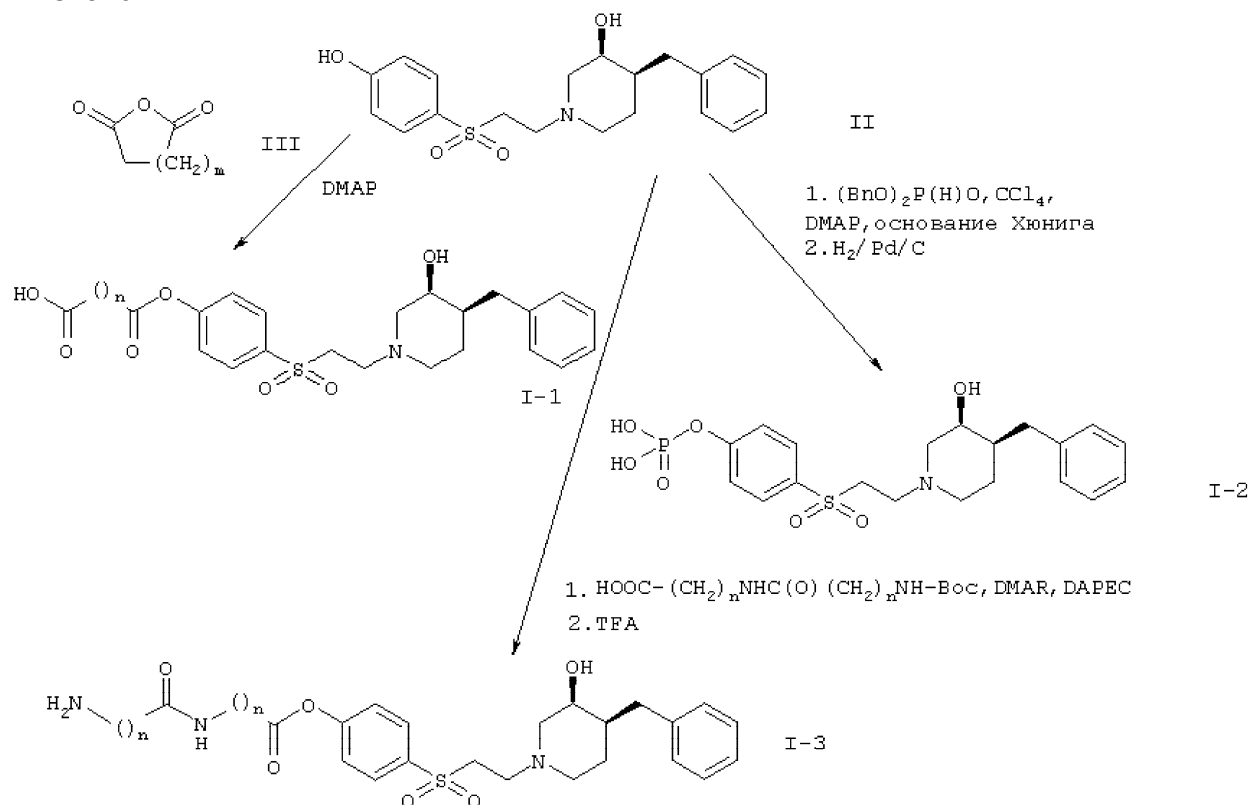
Принимаются во внимание не только соли с неорганическими кислотами, но также и соли с органическими кислотами. Примерами таких солей являются гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, нитраты, цитраты, ацетаты, малеаты, сукцинаты, метансульфонаты, p-толуолсульфонаты и тому подобное.

Следующие далее схемы 1-3 иллюстрируют способ получения пролекарств формулы I более подробно. Исходное соединение формулы II (родительское соединение) может быть получено в соответствии со схемами 4-6. Соединения, представленные на этих схемах, являются известными или могут быть получены известными способами, например, в соответствии со способами, описанными в WO 00/75109.

На схемах использована следующая аббревиатура:

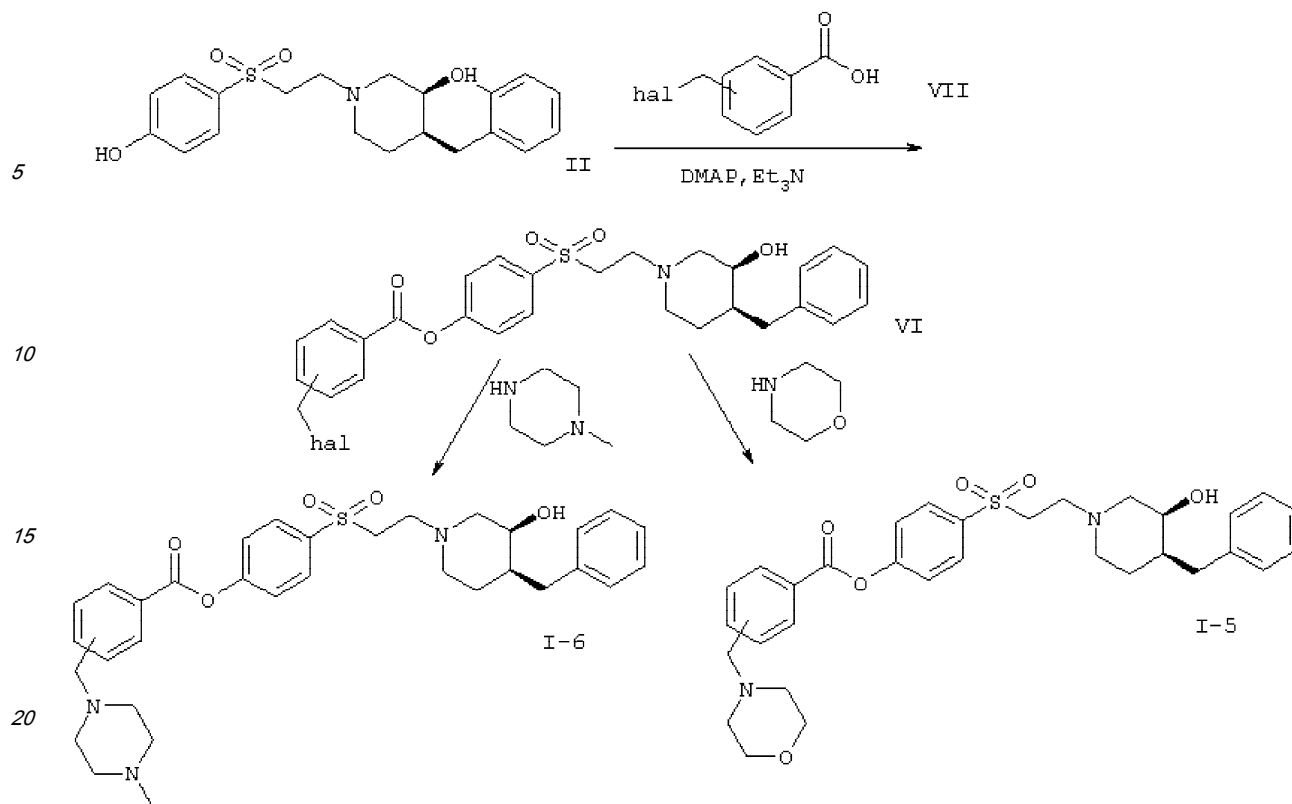
DAPEC Гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N-этилкарбодиимида
DMAP 4-Диметиламинопиридин
TFA Трифторуксусная кислота

Схема 1



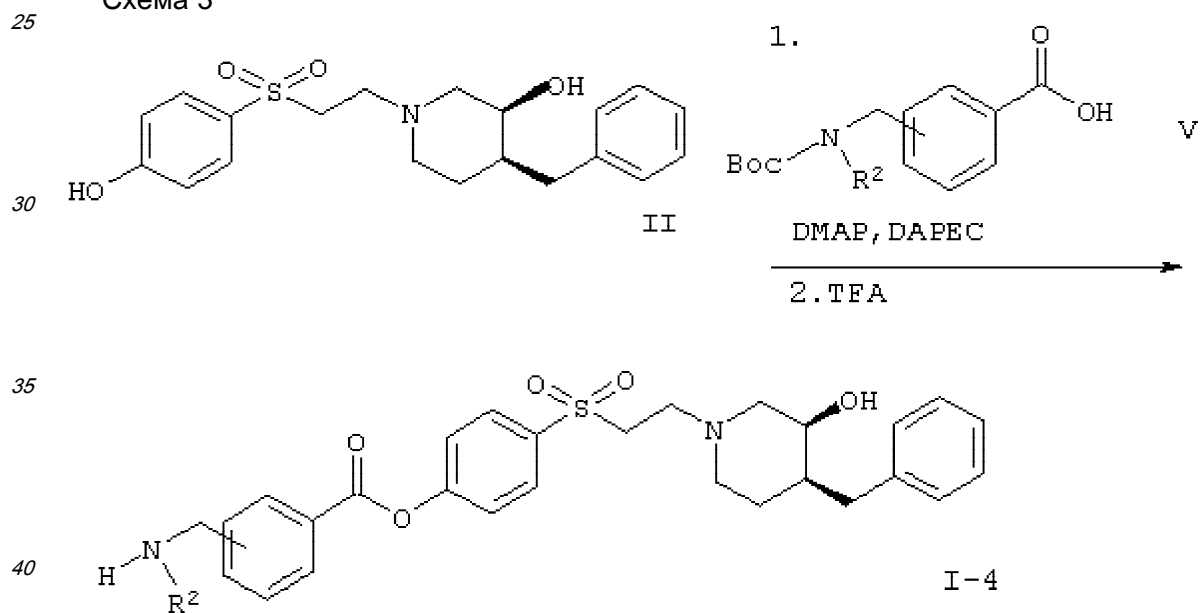
n означает 2-4 и m означает 1-3

Схема 2



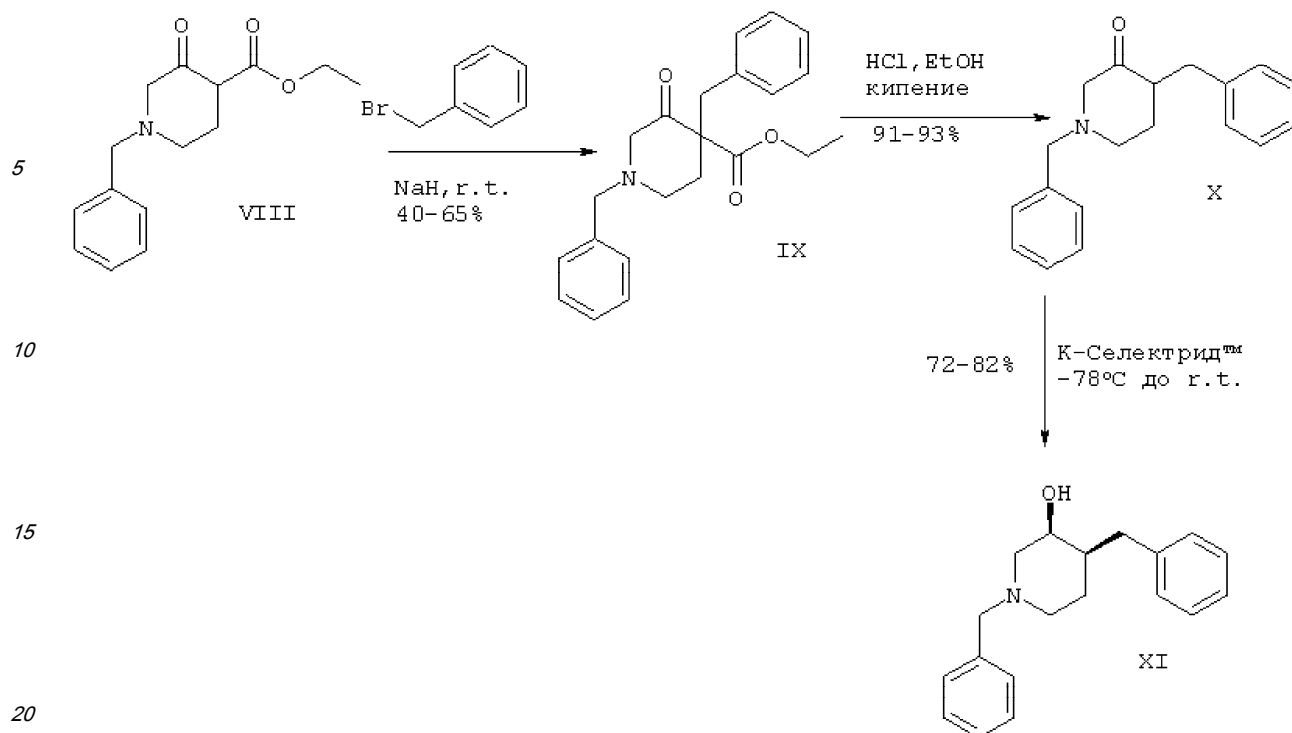
hal означает галоид, такой как хлор или бром.

Схема 3

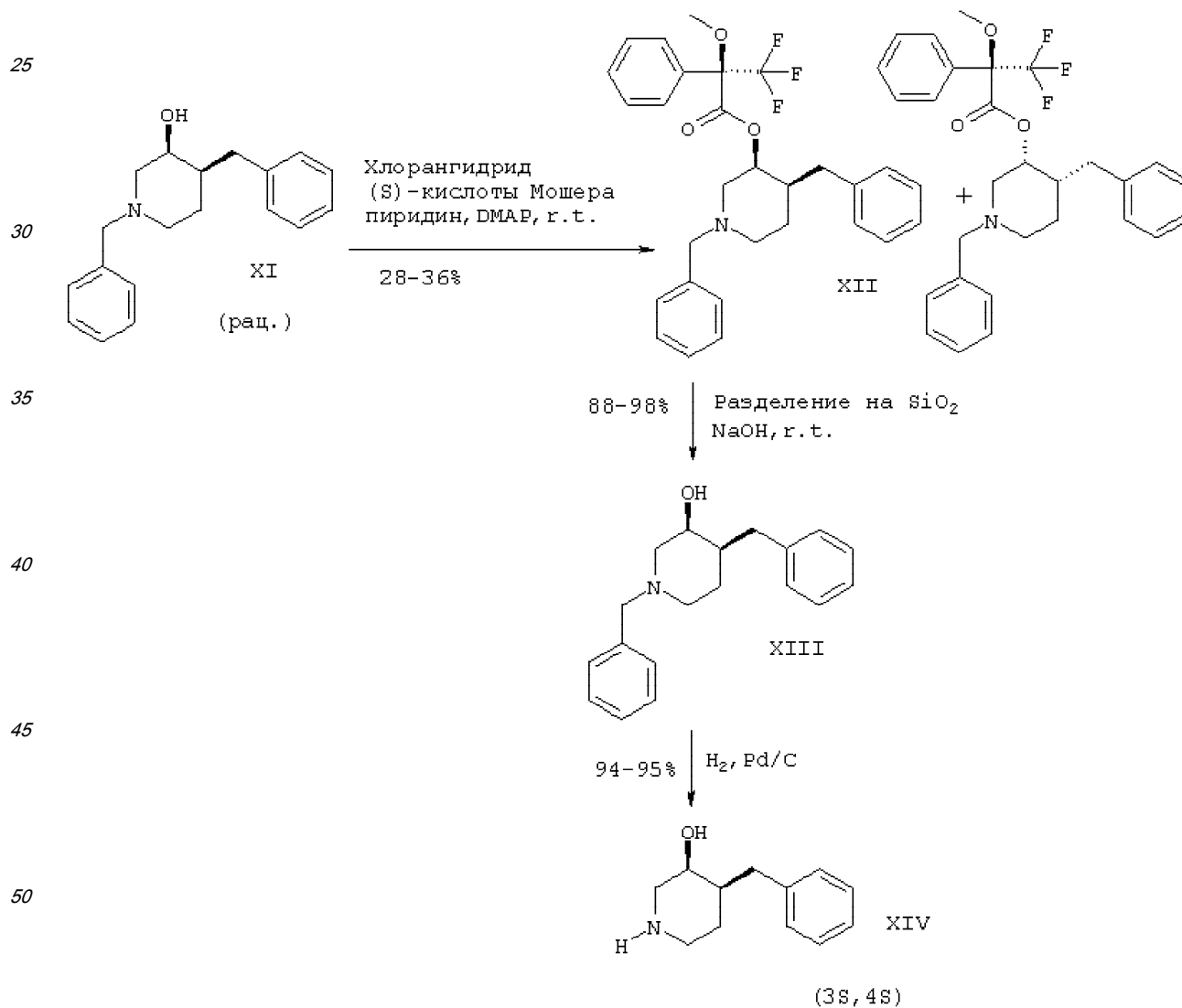


R² означает водород или (низш.)алкил

Схема 4

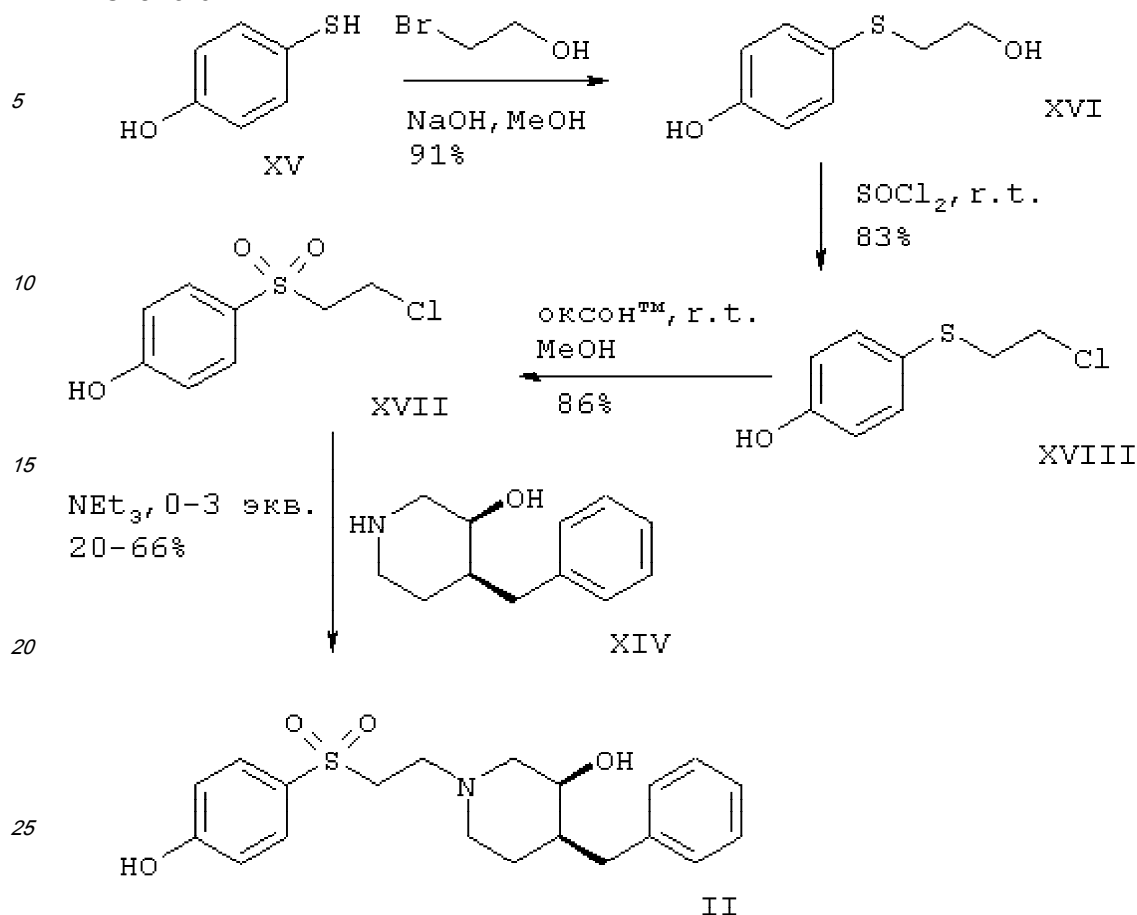


r.t. - комнатная температура
Схема 5



r.t. - комнатная температура

Схема 6



r.t. - комнатная температура

Как упоминалось ранее, соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые аддитивные соли могут применяться в качестве пролекарств родительских соединений формулы II, которые обладают ценными фармакологическими свойствами.

Данные соединения исследованы в соответствии с тестом, приведенным ниже.

Доказательство возможности применения соединений формулы I в качестве пролекарств их родительских соединений формулы II представлено в приведенном ниже описании.

Превращение пролекарств в соответствующие родительские соединения происходит благодаря гидролитическому механизму, и в литературе имеются хорошо известные доказательства того, что подобная реакция проходит *in vivo*, поэтому было принято решение изучать стабильность как в плазме, так и в крови.

Описание исследования

Образцы плазмы и крови от различных особей с добавленными эквимольными количествами (26,7 мкМ) пролекарства и родительского соединения в ДМСО инкубировали в течение различных интервалов времени (до 120 мин) при 37°C. Реакцию останавливали осаждением белка перхлорной кислотой (0,5 M) с последующим центрифугированием (5 мин при 15000 g). Было найдено, что эта методика достаточно достоверна, по крайней мере, когда анализ препарата проводят сразу после инкубации.

Концентрации образовавшегося родительского препарата в супернатанте определяли жидкостной хроматографией с масс-спектрометрией: родительское соединение вместе с его гекса- ^{13}C -меченым внутренним стандартом обогащали на улавливающей колонке стандартного внутреннего диаметра (Lichrospher 100, RP18, 5 мкм, 4×4 мм, Merck) и разделяли в изократическом режиме на аналитической колонке с уменьшенным внутренним диаметром (Symmetry Shield, RP8, 3,5 мкм, 2,1×50 мм, Waters) с помощью

смеси муравьиной кислоты и метанола в качестве мобильной фазы. Весь элюент (200 мкл/мин) с аналитической колонки без разделения пропускали через турбоинтерфейс ионной форсунки. Мониторинг отобранных ионов (SIM) в режиме образования отрицательных ионов использовали для одноступенчатого квадрупольного масс-спектрометрического детектирования. Результаты выражали в процентах превращения в родительское соединение, принимая данные для родительского препарата за 100%.

В следующей таблице приведены результаты упомянутого выше исследования.

Соединение по примеру №	Растворимость (мкг/мл, при pH7)	Растворимость (мкг/мл, при pH4)	Стабильность (2 ч), плазма крыс	Стабильность (2 ч), плазма человека
1	7689	1800	<10%	10%
2	>37600	594	41%	35%
6	89	8500		
7		6706	98%	91%
9		86600	100%	100%
10		26100	100%	100%

Соединение формулы II (родительское соединение)	47	7750 (pH 4,8)
---	----	---------------

Цель подхода к созданию пролекарства состоит в повышении растворимости при pH 7,4 (физиологическое значение pH) по сравнению с родительским соединением (соединение формулы II), чтобы избежать осаждения в плазме и локальной непереносимости в месте инъекции. Повышение растворимости при физиологическом значении pH было четко достигнуто для соединения 1 и 2 и в меньшей степени для соединения 6. Соединения 7, 9 и 10 были неустойчивы при pH 7,4 в течение 24 ч, поэтому их растворимость могла быть измерена только при pH 4,0. Эти данные позволяют предположить более высокую, чем у родительского соединения, растворимость при pH 7,4 соединений 9 и 10. Растворимость соединения 7 при pH 4,0 подобна растворимости родительского соединения, но из-за наличия дополнительного заряда при pH 7,4 (для производного бензиламина вычисленное значение pK_a 8,96) можно предположить более высокую растворимость при данном значении pH.

Термин «стабильность (2 ч) в плазме крысы или человека» 100% означает, что пролекарство в плазме через 2 ч полностью превратилось в родительское соединение.

По данным исследования соединения формулы I могут функционировать в качестве пролекарств своих родительских соединений формулы II.

Соединения формулы I, а также их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут применяться в качестве лекарственных средств, например, в форме фармацевтических препаратов. Фармацевтические препараты могут вводиться перорально, например, в форме таблеток, таблеток с нанесенным покрытием, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий. Однако введение может проводиться ректально, например, в форме суппозитория или парентерально, например, в форме инъекционных растворов.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут подвергаться обработке с фармацевтически инертными неорганическими или органическими наполнителями для получения таблеток, таблеток с нанесенным покрытием, драже и твердых желатиновых капсул. В качестве таких наполнителей, например, для таблеток, драже и твердых желатиновых капсул могут использоваться лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновая кислота или ее соли и т.д.

Соответствующими наполнителями для мягких желатиновых капсул являются растительные масла, воск, жиры, полутвердые и жидкие полиолы и т.д.

Соответствующими наполнителями для приготовления растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, сахароза, инвертный сахар, глюкоза и т.д.

Соответствующими наполнителями для инъекционных растворов являются, например, вода, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и т.д.

Соответствующими наполнителями для суппозиторий являются, например, природные или затвердевшие масла, воск, жиры, полужидкие или жидкие полиолы и т.д.

Кроме того, фармацевтические препараты могут содержать консерванты, солюбилизаторы, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, ароматизаторы, соли для изменения осмотического давления, буферы, маскирующие агенты или антиоксиданты. Они могут также содержать и другие терапевтически ценные вещества.

Дозирование может изменяться в широких диапазонах и, безусловно, будет соответствовать индивидуальным требованиям в каждом особом случае. Как правило, в случае перорального введения суточная доза примерно 10-1000 мг на пациента соединения формулы I должна быть приемлемой, хотя при необходимости может превышать верхний предел.

Следующие далее примеры 1-17 иллюстрируют настоящее изобретение, не ограничивая его. Все температуры даны в градусах Цельсия.

Получение соединений формулы I, исходя из соединений формулы II, характеризуется в общем виде при описании вариантов а-д способа изобретения и на схемах 1-3. На этот раз получение пролекарств более подробно описывается в примерах 1-10. Примеры 11-17 описывают получение промежуточных соединений.

Пример 1

Моно{(3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]-фениловый}эфир янтарной кислоты

К раствору 1,0 г (2,66 ммоль) (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фенола в 25 мл метиленхлорида прибавляли 320 мг (3,2 ммоль) янтарной кислоты и 390 мг (3,2 ммоль) 4-диметиламинопиридина, реакционную смесь нагревали при кипении в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали до объема 10 мл и очищали хроматографией на силикагеле, получая 100 мг (0,21 ммоль 7,4%) моно-{(3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фенилового} эфира янтарной кислоты в виде бесцветного масла.

МС, m/z: 476,2 (M+H)⁺.

Пример 2

Моно {(3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]-фениловый} эфир фосфорной кислоты

Раствор 1,20 г (1,73 ммоль) дибензилового эфира, (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фенилового эфира фосфорной кислоты в 40 мл метанола и 6 мл воды гидрировали при комнатной температуре (20 бар, 5 ч). Реакционную смесь концентрировали до объема 20 мл и прибавляли 500 мл воды. Реакционную смесь фильтровали, и катализатор промывали водой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до осаждения продукта. Затем смесь охлаждали до 0°C и по каплям прибавляли 200 мл метанола. Через 2 ч твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали охлажденным метанолом и сушили при 60°C в высоком вакууме, получая (0,83 ммоль, 48%) моно-{(3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фенилового} эфира фосфорной кислоты в виде бесцветных кристаллов.

МС, m/z: 454,4 (M-H)⁺.

Пример 3

(3S,4S)-4-[2-(4-Бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир 4-морфолин-4-илметилбензойной кислоты

К раствору 200 мг (0,38 ммоль) (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фенилового эфира 4-хлорметилбензойной кислоты в 10 мл метиленхлорида прибавляли 53 мкл (0,38 ммоль) триэтиламина и 33 мкл (0,38 ммоль) морфолина. Через 16 ч реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле, получая 70 мг (0,12 ммоль, 32%) (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фенилового эфира 4-морфолин-4-илметилбензойной кислоты в виде бесцветного твердого вещества.

МС, m/z: 579,1 (M+H)⁺.

Следуя общей методике примера 3, получали соединения примеров 4-6.

Пример 4

(3S,4S)-4-[2-(4-Бензил-3-гидроксиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир 4-(4-метилпиперазин-1-илметил)бензойной кислоты

Заглавное соединение получали из (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксиперидин-1-ил)этансульфонил]фенилового эфира 4-хлорметилбензойной кислоты и 4-метилпиперазина с выходом 27% в виде бесцветного масла.

МС, m/z: 592,2 (M+H)⁺.

Пример 5

Гидрохлорид (1:3) (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксиперидин-1-ил)этансульфонил]фенилового эфира 3-(4-метилпиперазин-1-илметил)бензойной кислоты

Заглавное соединение получали из (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксиперидин-1-ил)этансульфонил]фенилового эфира 3-хлорметилбензойной кислоты и 4-метилпиперазина с последующим прибавлением HCl с выходом 80% в виде бесцветного твердого вещества.

МС, m/z: 592,2 (M+H)⁺.

Пример 6

Гидрохлорид (1:2) (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксиперидин-1-ил)этансульфонил]фенилового эфира 3-морфолин-4-илметилбензойной кислоты

Заглавное соединение получали из (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксиперидин-1-ил)этансульфонил]фенилового эфира 3-хлорметилбензойной кислоты и морфолина с последующим прибавлением HCl с выходом 18% в виде бесцветного твердого вещества.

МС, m/z: 579,1 (M+H)⁺.

Пример 7

Гидрохлорид (1:2) (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксиперидин-1-ил)этансульфонил]фенилового эфира 4-аминометилбензойной кислоты

Раствор 200 мг (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксиперидин-1-ил)этансульфонил]фенилового эфира 4-(трет.-бутоксикарбониламинометил)-бензойной кислоты в 3,8 мл трифторуксусной кислоты перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, неочищенный продукт разбавляли диэтиловым эфиром и прибавляли 3 капли насыщенного раствора хлористого водорода в диэтиловом эфире. Фильтрация дала 120 мг (0,22 ммоль, 67%) гидрохлорида (1:2) (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксиперидин-1-ил)этансульфонил]-фенилового эфира 4-аминометилбензойной кислоты в виде бесцветных кристаллов.

МС, m/z: 509,4 (M+H)⁺.

Следуя общей методике примера 7, получали соединения примеров 8-10.

Пример 8

Гидрохлорид (1:1) (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксиперидин-1-ил)этансульфонил]фенилового эфира 3-(3-аминопропиониламино)пропионовой кислоты

Заглавное соединение получали из (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксиперидин-1-ил)этансульфонил]фенилового эфира 3-(3-трет.-бутоксикарбониламинопропионил-амино)пропионовой кислоты с выходом 13% в виде бесцветного твердого вещества.

МС, m/z: 518,2(M+H)⁺.

Пример 9

Гидрохлорид (1:2) (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксиперидин-1-ил)этансульфонил]фенилового эфира 3-метиламинометилбензойной кислоты

Заглавное соединение получали из (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксиперидин-1-ил)этансульфонил]фенилового эфира 3-(3-трет.-бутоксикарбонилметиламинометил)-бензойной кислоты с выходом 93% в виде бесцветного твердого вещества.

МС, m/z: 523,2 (M+H)⁺.

Пример 10

Гидрохлорид (1:2) (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фенилового эфира 4-метиламинометилбензойной кислоты

Заглавное соединение получали из (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фенилового эфира 4-(трет.-бутоксикарбонилметиламинометил)-бензойной кислоты с выходом 94% в виде бесцветного твердого вещества.

МС, m/z: 523,2 (M+H)⁺.

Пример 11

Дибензиловый эфир (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир фосфорной кислоты

К раствору 500 мг (1,33 ммоль) (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил] фенола в 20 мл ацетонитрила прибавляли 0,64 мл (6,7 ммоль) четыреххлористого углерода, 16,3 мг (0,13 ммоль) 4-диметиламинопиридина и 0,48 мл (2,9 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и прибавляли по каплям 0,43 мл (1,9 ммоль) дибензилфосфита. Через 20 мин прибавляли 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), объединенные органические

слои промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали, растворитель упаривали при пониженном давлении. Очистка технического продукта хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан 2:1) дала 700 мг (11 ммоль, 83%) дибензинового эфира, (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фенилового эфира фосфорной кислоты в виде бесцветного твердого вещества.

МС, m/z: 635,7(M+H)⁺.

Пример 12

(3S,4S)-4-[2-(4-Бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир 4-(трет.-бутоксикарбониламинометил)бензойной кислоты

К раствору 500 мг (1,33 ммоль) (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил] фенола в 10 мл метиленхлорида прибавляли 368 мг (1,46 ммоль) 4-(трет.-бутоксикарбониламинометил)бензойной кислоты, 16,3 мг (0,133 ммоль) 4-диметиламинопиридина и 511 мг (2,6 ммоль) гидрохлорида N-(3-диметиламино-пропил)-N-этилкарбодиимида, реакционную смесь перемешивали при 0°C. Через 1 ч прибавляли 0,5 н. хлористоводородную кислоту, и водный слой экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические слои промывали раствором 0,5 н. хлористоводородной кислоты и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, растворитель удаляли при пониженном давлении, получая неочищенный продукт.

Кристаллизация из диэтилового эфира дала 280 мг (0,460 ммоль, 35%) (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фенилового эфира 4-(трет.-бутоксикарбониламинометил)-бензойной кислоты в виде бесцветных кристаллов.

МС. m/z: 609,4 (M+H)⁺.

Следуя общей методике примера 12, получали соединения примеров 13-15.

Пример 13

(3S,4S)-4-[2-(4-Бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир 3-(3-трет.-бутоксикарбониламинопропиониламино)пропионовой кислоты

Заглавное соединение получали из (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фенола и 3-(3-трет.-бутоксикарбониламинопропиониламино)-пропионовой кислоты с выходом 13% в виде бесцветного твердого вещества.

МС, m/z: 681,2 (M+H)⁺.

Пример 14

(3S,4S)-4-[2-(4-Бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир 3-[(трет.-бутоксикарбонилметиламино)метилбензойной кислоты

Заглавное соединение получали из (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фенола и 3-[(трет.-бутоксикарбонилметиламино)метил]бензойной кислоты с выходом 70% в виде бесцветной смолы.

МС, m/z: 623,2 (M+H)⁺.

Пример 15

(3S,4S)-4-[2-(4-Бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир 4-[(трет.-бутоксикарбонилметиламино)метилбензойной кислоты

Заглавное соединение получали из (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фенола и 4-[(трет.-бутоксикарбонилметиламино)метил]бензойной кислоты с выходом 99% в виде светло-коричневого масла.

МС, m/z: 623,2 (M+N)⁺.

Пример 16

(3S,4S)-4-[2-(4-Бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир 4-хлорметилбензойной кислоты

К раствору 500 мг (1,33 ммоль) (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фенола в 10 мл метиленхлорида прибавляли 20 мг (0,16 ммоль) 4-диметиламинопиридина, 162 мг (1,60 ммоль) триэтиламина и 302 мг (1,60 ммоль) хлорангидрида 4-хлорметилбензойной кислоты. Через 1 ч прибавляли воду, водную фазу экстрагировали метиленхлоридом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Технический продукт очищали хроматографией на силикагеле, получая 280 мг (0,53 ммоль, 40%) (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фенилового эфира 4-хлорметилбензойной кислоты в виде бесцветной пены.

МС, m/z: 528,2 (M+N)⁺.

Следуя общей методике примера 16, получали соединение примера 17.

Пример 17

(3S,4S)-4-[2-(4-Бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир 3-хлорметилбензойной кислоты

Заглавное соединение получали из (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фенола и хлорангидрида 3-хлорметилбензойной кислоты с выходом 80% в виде бесцветного твердого вещества.

МС, m/z: 528,1 (M+N)⁺.

Пример А

Таблетки следующего состава получали обычным способом.

	мг/таблетку
Пролекарство	5
Лактоза	45
Кукурузный крахмал	15
Микрокристаллическая целлюлоза	34
Стеарат магния	1
Масса таблетки	100

Пример Б

Получали капсулы следующего состава.

	мг/капсулу
Пролекарство	10
Лактоза	155
Кукурузный крахмал	30
Тальк	5
Масса наполнителя капсулы	200

Активное вещество, лактозу и кукурузный крахмал сначала перемешивали в смесителе, затем в измельчающем устройстве. Смесь возвращали в смеситель, добавляли к ней тальк и тщательно перемешивали. Смесью механически заполняли твердые желатиновые капсулы.

Пример В

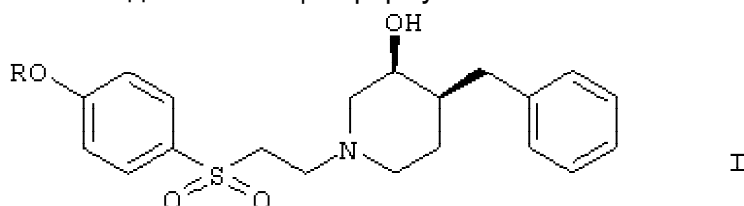
Получали суппозитории следующего состава.

	мг/суппозиторий
Пролечество	15
Масса суппозитория	1285
Итого	1300

Массу суппозитория расплавляли в стеклянном или стальном сосуде, тщательно смешивали и охлаждали до 45°C. После этого прибавляли к ней тонко измельченное активное вещество и перемешивали до окончательного образования дисперсии. Смесь выливали в формы соответствующего размера, оставляли для охлаждения, затем суппозитории извлекали из форм и упаковывали по отдельности в вощеную бумагу или металлическую фольгу.

Формула изобретения

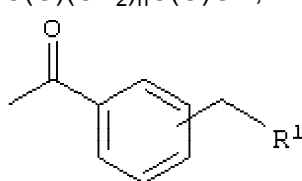
1. Соединения общей формулы



где R означает

(a) $-C(O)(CH_2)_n C(O)OH$,

(б)



где R^1 означает $-N(R^2)(R^3)$ и R^2/R^3 каждый означает независимо друг от друга водород или (низш.)алкил, или означает циклический третичный амин, необязательно замещенный (низш.)алкилом,

(в) $-P(O)(OH)_2$ или

(г) $-C(O)(CH_2)(CH_2)_n NHC(O)(CH_2)_n N(R^2)(R^3)$; и

n означает 1, 2, 3 или 4;

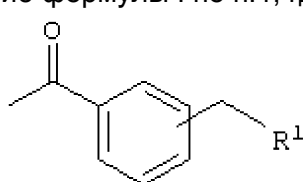
и их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли.

2. Соединение формулы I по п.1, где R означает $-C(O)(CH_2)_n C(O)OH$, и n означает 2.

3. Соединение по п.2, которое означает моно{(3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый}эфир янтарной кислоты.

4. Соединение формулы I по п.1, где

R означает



R означает морфолинил, 4-метилпиперазинил или $-N(R^2)(R^3)$, и R^2/R^3 каждый означает независимо друг от друга водород или (низш.)алкил.

5. Соединение по п.4, которое означает (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир 4-морфолин-4-илметилбензойной кислоты, (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир 4-(4-метилпиперазин-1-илметил)бензойной кислоты, (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир 3-(4-метилпиперазин-1-илметил)бензойной кислоты, (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир 3-морфолин-4-илметилбензойной кислоты, (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир 4-

аминометилбензойной кислоты, (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир 3-метиламинометилбензойной кислоты или (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир 4-метиламинометилбензойной кислоты.

5 6. Соединение формулы I по п.1, где R означает $-P(O)(OH)_2$.

7. Соединение по п.6, которое означает моно{(3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый}эфир фосфорной кислоты.

8. Соединение формулы I по п.1, где R означает $-C(O)(CH_2)_2NHC(O)(CH_2)_2NH_2$.

9. Соединение по п.8, которое означает (3S,4S)-4-[2-(4-бензил-3-гидроксипиперидин-1-ил)этансульфонил]фениловый эфир 3-(3-аминопропионил-амино)пропионовой кислоты.

10. Фармацевтическая композиция для получения лекарственного средства, используемого для лечения заболеваний, связанных с блокаторами подтипа рецепторов NMDA и содержащее одно или несколько соединений формулы I, по любому из пп.1-9, и фармацевтически приемлемые наполнители.

15

20

25

30

35

40

45

50