



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005111968/04, 18.09.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.09.2003(30) Конвенционный приоритет:
20.09.2002 EP 02021319.5

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2006

(45) Опубликовано: 20.10.2008 Бюл. № 29

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 4287351, 01.09.1981. FR 2500831,
03.09.1982. RU 2140414 C1, 27.10.1999.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
20.04.2005(86) Заявка РСТ:
EP 03/10383 (18.09.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/026826 (01.04.2004)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

ХОЛИДОН Синесе (CH),
РОДРИГЕС-САРМЬЕНТО Роса-Мария (CH),
ТОМАС Эндрью Уилльям (CH),
ВОШТЛЬ Вольфганг (CH),
ВИЛЕР Рене (CH)

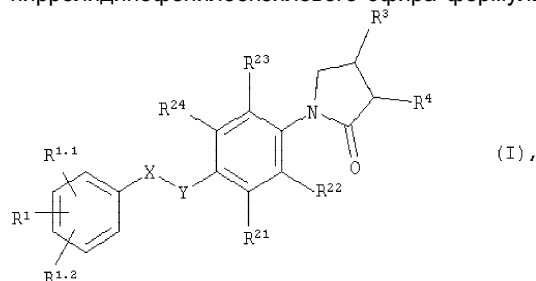
(73) Патентообладатель(и):

Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 4-ПИРРОЛИДИНОФЕНИЛБЕНЗИЛОВОГО ЭФИРА

(57) Реферат:

Изобретение относится к производным 4-
пирролидинофенилбензильового эфира формулы

где X-Y означает -CH₂-O-;

R¹, R^{1.1} и R^{1.2} независимо друг от друга
выбраны из группы, включающей H, галоид,
галоид(C₁-C₆)алкил,

R²¹, R²² и R²³ независимо друг от друга
обозначают H;

R²⁴ означает H;R³ означает H;R⁴ означает -CONHR⁵, -CN или -NHR⁶;R⁵ означает H, (C₁-C₃)алкил;

R⁶ означает -CO-H, -CO-(C₁-C₆)алкил, -CO-
NH₂, -SO₂-(C₁-C₆)алкил;

а также к его индивидуальным изомерам и
рацемическим или нерацемическим смесям.

Соединения I ингибируют моноаминоксидазу
В, что позволяет использовать их в
фармацевтической композиции и для производства
лекарственных средств, предназначенных для
лечения и профилактики болезни Альцгеймера и
старческого слабоумия. 3 н. и 12 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 207/273 (2006.01)**C07D 401/04** (2006.01)**A61K 31/4015** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005111968/04, 18.09.2003**(24) Effective date for property rights: **18.09.2003**(30) Priority:
20.09.2002 EP 02021319.5(43) Application published: **10.11.2006**(45) Date of publication: **20.10.2008 Bull. 29**(85) Commencement of national phase: **20.04.2005**(86) PCT application:
EP 03/10383 (18.09.2003)(87) PCT publication:
WO 2004/026826 (01.04.2004)Mail address:
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.
I.A.Veselitskoj, reg. № 11**

(72) Inventor(s):

**KhOLIDON Sinese (CH),
RODRIGES-SARM'ENTO Rosa-Marija (CH),
TOMAS Ehndr'ju Uill'jam (CH),
VOShtL' Vol'fgang (CH),
VILER Rene (CH)**

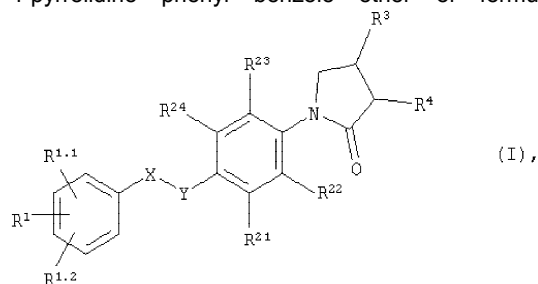
(73) Proprietor(s):

F.KhOFFMANN-LJa ROSh AG (CH)(54) **DERIVATIVES OF 4-PYRROLIDINE PHENYL BENZOLE ETHER**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry, medicine.

SUBSTANCE: invention relates to derivatives of 4-pyrrolidine phenyl benzole ether of formula

where X-Y stands for -CH₂-O-; R¹, R^{1.1} and R^{1.2} independently on each other are selected from

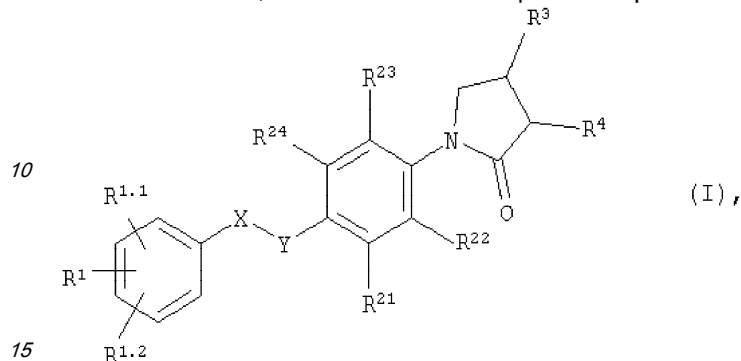
group, including H, haloid, haloid (C₁-C₆)alkyl, R²¹, R²² and R²³ independently on each other stand for H; R²⁴ stands for H; R³ stands for H; R⁴ stands for -CONHR⁵, -CN or -NHR⁶; R⁵ stands for H, (C₁-C₆)alkyl; R⁶ stands for -CO-H, -CO-(C₁-C₆)alkyl, -CO-NH₂, -SO₂-(C₁-C₆)alkyl; as well as its individual isomers and racemic and non-racemic mixtures. Compounds 1 inhibit monoaminoxidase B, which allows to apply them in pharmaceutical composition and for production of medications, intended for treatment and prevention of Alzheimer's disease and senile dementia.

EFFECT: invention ensures enhancing efficiency of composition and method of treatment.

15 cl, 7 dwg, 21 ex

Объектами настоящего изобретения являются рацемические или энантиомерно чистые производные 4-пирролидина, способ их получения, фармацевтические композиции, включающие упомянутые производные, и их использование для профилактики и лечения заболеваний.

В частности, объектом настоящего изобретения являются соединения формулы I



в которых X-Y обозначает $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

R^1 , $\text{R}^{1.1}$ и $\text{R}^{1.2}$ независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород, галогид, цианогруппу, (C_1-C_6) алкил, галогид (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкоксигруппу или галогид (C_1-C_6) алкоксигруппу;

R^{21} , R^{22} и R^{23} независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород и галогид;

R^{24} обозначает водород, галогид или метил;

R^3 обозначает водород;

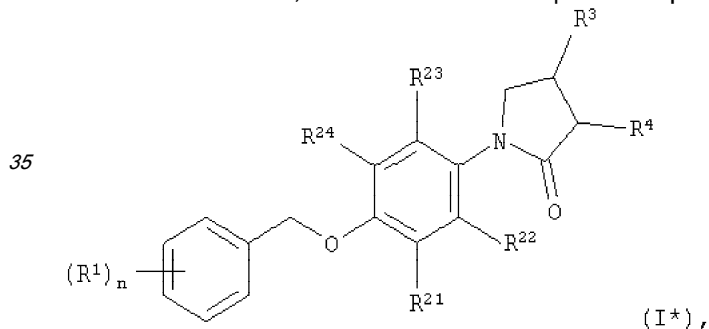
R^4 обозначает $-\text{CONHR}^5$, $-\text{CN}$ или $-\text{NHR}^6$;

R^5 обозначает водород или (C_1-C_3) алкил и

R^6 обозначает $-\text{CO}-\text{H}$, $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-\text{CO}-$ галогид (C_1-C_3) алкил, $-\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_3)$ алкил, $-\text{CONH}_2$ или $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил,

а также их индивидуальные изомеры и рацемические или нерацемические смеси.

В особенности, объектом настоящего изобретения являются соединения формулы I*



в которых R^1 обозначает галогид, галогид (C_1-C_6) алкил, цианогруппу, (C_1-C_6) алкоксигруппу или галогид (C_1-C_6) алкоксигруппу;

R^{21} , R^{22} , R^{23} и R^{24} независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород и галогид;

R^3 обозначает водород;

R^4 обозначает $-\text{CONHR}^5$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CN}$ или $-\text{NHR}^6$;

R^5 обозначает водород или (C_1-C_3) алкил;

R^6 обозначает $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил или $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ алкил и

n принимает значения 0, 1, 2 или 3,

а также их индивидуальные изомеры и рацемические или нерацемические смеси.

Было обнаружено, что соединения общей формулы I и I*, а также их индивидуальные изомеры и рацемические или нерацемические смеси (здесь и далее: активные соединения), являются селективными ингибиторами моноаминоксидазы B.

Моноаминоксидаза (МАО, ЕС 1.4.3.4) является флавиносодержащим ферментом, отвечающим за окислительное дезаминирование эндогенных моноаминных нейромедиаторов, таких как допамин, серотонин, адреналин или норадреналин, а также следовых аминов, например фенилэтиламина, равно как и ряда аминосодержащих ксенобиотиков. Фермент существует в двух формах, МАО-А и МАО-В, кодируемых разными генами (A.W.Bach и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1988, т.85, сс.4934-4938) и различающихся распределением в тканях, структурой и субстратной специфичностью. МАО-А обладает большим сродством к серотонину, октопамину, адреналину и норадреналину, тогда как естественными субстратами для МАО-В являются фенилэтиламин и тирамин. Допамин, как полагают, окисляется обеими изоформами. МАО-В широко распространена в некоторых органах, включая мозг (A.M.Cesura и A.Pletscher, Prog. Drug Research, 1992, т.38, сс.171-297). Активность МАО-В в мозге, как оказывается, увеличивается с возрастом. Это увеличение приписывают связанному со старением глиозу (C.J.Fowler и др., J. Neural Transm., 1980, т.49, сс.1-20). Кроме того, активность МАО-В существенно выше в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера (P.Dostert и др., Biochem. Pharmacol., 1989, т.38, сс.555-561) и, как обнаружилось, высоко выражена в астроцитах вокруг старческих бляшек (Saura и др., Neuroscience, 1994, т.70, сс.755-774). В связи с этим, поскольку окислительное дезаминирование первичных моноаминов с помощью МАО приводит к образованию аммиака, альдегидов и перекиси водорода, веществ с установленной или потенциальной токсичностью, предполагается, что имеются логические основания для применения селективных ингибиторов МАО-В для лечения слабоумия и болезни Паркинсона. Ингибирование МАО-В вызывает снижение ферментативной инактивации допамина и, вследствие этого, пролонгирование доступности нейромедиатора в допаминовых нейронах. Дегенеративные процессы, связанные с возрастом и болезнями Альцгеймера и Паркинсона, могут быть также отнесены на счет окислительной нагрузки в результате увеличенной активности МАО и обусловленного ею повышения выработки перекиси водорода H_2O_2 под воздействием МАО-В. Поэтому действие ингибиторов МАО-В может проявляться как в снижении выработки кислородных радикалов, так и в подъеме уровней моноаминов в мозгу.

Учитывая описанное выше значение МАО-В при неврологических расстройствах, существует значительный интерес к получению мощных и селективных ингибиторов, которые позволили бы контролировать эту ферментативную активность. Фармакология некоторых известных ингибиторов МАО-В обсуждается, например, D.Bentue-Ferrer и др. в CNS Drugs, 1996, т.6, сс.217-236. Тогда как главным ограничением активности необратимого и неселективного ингибитора МАО является необходимость соблюдения диетических предосторожностей вследствие риска вызвать гипертонический криз при приеме диетического тирамина, равно как и возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами (D.M.Gardiner и др., J. Clin. Psychiatry, 1996, т.57, сс.99-104), эти побочные явления менее значимы для обратимых и селективных ингибиторов МАО, в частности МАО-В. Таким образом, существует потребность в ингибиторах МАО-В, обладающих высокой селективностью и не имеющих вредных побочных эффектов, типичных для необратимых ингибиторов МАО с низкой селективностью по отношению к ферменту.

Нижеследующие определения общих терминов, используемых в контексте, действительны вне зависимости от того, употреблены ли рассматриваемые термины по отдельности или в определенном сочетании. Следует учитывать, что употребленные в спецификации и пунктах формулы изобретения формы единственного числа подразумевают также формы множественного числа, если только из контекста однозначно не следует обратное.

Термин "(C₁-C₆)алкил", используемый в настоящей заявке, означает насыщенные углеводородные остатки с прямой или разветвленной цепью, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, такие как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил и им подобные, предпочтительно содержащие от 1 до 3 атомов углерода. Соответственно,

термин "(C₁-C₃)алкил" означает насыщенный углеводородный остаток с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 3 атомов углерода.

Термин "галоген" ("галоид") означает фтор, хлор, бром и иод.

«Галоид(C₁-C₆)алкил» или «галоид(C₁-C₆)алкокси» означает (низш.)алкильный остаток или (низш.)алкоксильный остаток соответственно, как это определено в контексте, замещенный по любому положению одним или несколькими атомами галогена, как это определено в контексте. Примеры галоидалкильных остатков включают 1,2-дифторпропил, 1,2-дихлорпропил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2,2-трихлорэтил и 3,3,3-трифторпропил и подобные им, но не ограничиваются перечисленными. «Галоидалкокси» включает трифторметоксигруппу.

«(C₁-C₆)алкокси» означает остаток -O-R, в котором R является низшим алкильным остатком, как это определено в контексте. Примеры алкоксильных радикалов включают метоксигруппу, этоксигруппу, изопропоксигруппу и подобные им, но не ограничиваются перечисленными.

«Фармацевтически приемлемые соли» соединения означают соли, являющиеся приемлемыми фармацевтически, то есть в общем смысле безопасными, не токсичными, не являющиеся нежелательными ни в биологическом, ни в каком-либо ином смысле, обладающие желаемой фармакологической активностью исходного соединения. Эти соли являются производными неорганической или органической кислоты или основания. Если это возможно, соединения формулы I могут быть преобразованы в фармацевтически приемлемые соли. Следует иметь в виду, что фармацевтически приемлемые соли включены в настоящее изобретение, также как и "нерацемические смеси", в которых соотношение энантиомеров отлично от 1:1.

Еще в одном варианте осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I*, в которых R³ обозначает водород, а R⁴ выбран из группы, включающей -CONHR⁵, -CH₂CN или -CN.

Особенно предпочтительными являются такие соединения формулы I*, в которых R⁴ обозначает -CONHR⁵, а R⁵ обозначает водород или (C₁-C₃)алкил. Примерами подобных соединений являются

метиламид (RS)-1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты;
амид (RS)-1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты;
амид (RS)-1-[4-(4-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты;
метиламид (RS)-1-[4-(4-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты;
амид (RS)-2-оксо-1-[4-(4-трифторметилбензилокси)фенил]пирролидин-3-карбоновой кислоты и
метиламид (RS)-2-оксо-1-[4-(4-трифторметилбензилокси)фенил]пирролидин-3-карбоновой кислоты.

Другую группу предпочтительных соединений формулы I* составляют такие, в которых R⁴ обозначает -CN. Примером подобного соединения является (RS)-1-(4-бензилоксифенил)-2-оксопирролидин-3-карбонитрил.

Также предпочтительными являются такие соединения формулы I*, в которых R³ обозначает водород, R⁴ обозначает -NHR⁶, а R⁶ обозначает -CO-(C₁-C₆)алкил или -SO₂-(C₁-C₆)алкил. Примерами подобных соединений являются (S)-N-[1-(4-бензилоксифенил)-2-оксопирролидин-3-ил]ацетамид и (S)-N-[1-(4-бензилоксифенил)-2-оксопирролидин-3-ил]метансульфонамид.

Соединения формулы I* могут быть замещены n заместителями R¹, выбранными из группы, включающей галоид, галоид(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, (C₁-C₆)алкоксигруппу или галоид(C₁-C₆)алкоксигруппу, где n является целым числом, выбранным из 0, 1, 2 и 3. Предпочтительно n принимает значения 1 или 2. Предпочтительными соединениями формулы I* являются такие, в которых R¹ обозначает галоид или галоид(C₁-C₆)алкил.

Особенно предпочтительными являются такие соединения формулы I*, в которых R¹ обозначает фтор, хлор или трифторметильную группу. В том случае, когда соединения замещены двумя или тремя заместителями R¹, каждый R¹ может быть тем же самым или иным.

5 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых -X-Y- обозначает -CH₂-O-. В другом варианте осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых -X-Y- обозначает -CH₂-CH₂- или -CH=CH-.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения его объектами являются
10 соединения формулы I, в которых R¹, R^{1.1} и R^{1.2} независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород, галоид, метил, галоидметил, цианогруппу, метоксигруппу или галоидметоксигруппу. В другом варианте осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых R¹, R^{1.1} и R^{1.2} обозначают галоид, например фтор, например 2,4,6-трифтор-, 2,4,5-трифтор-, 2,3,6-трифтор-, 2,3,4-трифтор-
15 или 3,4,5-трифтор-. Еще в одном варианте осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых R^{1.2} обозначает водород, а R¹ и R^{1.1} независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород, галоид, (C₁-C₆)алкил, галоид(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, (C₁-C₆)алкоксигруппу или галоид(C₁-C₆)алкоксигруппу. Еще в одном варианте осуществления настоящего изобретения его объектами являются
20 соединения формулы I, в которых R^{1.2} обозначает водород, а R¹ и R^{1.1} независимо друг от друга выбраны из группы, включающей галоид и (C₁-C₆)алкил. Еще в одном варианте осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых R^{1.2} обозначает водород, R^{1.1} обозначает галоид, а R¹ обозначает галоид или (C₁-C₆)алкил. Еще в одном варианте осуществления настоящего изобретения его
25 объектами являются соединения формулы I, в которых R^{1.1} и R^{1.2} обозначают водород, а R¹ обозначает галоид, (C₁-C₆)алкил, галоид(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, (C₁-C₆)алкоксигруппу или галоид(C₁-C₆)алкоксигруппу. Еще в одном варианте осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых R^{1.1} и R^{1.2} обозначают водород, а R¹ обозначает галоид, метил, галоидметил, цианогруппу, метоксигруппу или галоидметоксигруппу. Еще в одном варианте
30 осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых R^{1.1} и R^{1.2} обозначают водород, а R¹ обозначает фтор, например 2-фтор-, 3-фтор- или 4-фтор-, хлор, например 3-хлор-, галоидметил, например 3-трифторметил- или 4-трифторметил-,
35 трифторметил, цианогруппу, метоксигруппу, например 2-метокси-, 3-метокси- или 4-метокси-, или галоидметоксигруппу, например 3-трифторметокси-. В другом варианте осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых R¹, R^{1.1} и R^{1.2} обозначают водород.

40 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых R²¹, R²² и R²³ обозначают водород.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых R²⁴ обозначает водород.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения его объектами являются
45 соединения формулы I, в которых R²⁴ обозначает -CONHR⁵, где R⁵ обозначает водород или (C₁-C₃)алкил. В другом варианте осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых R⁴ обозначает -CONHR⁵, где R⁵ обозначает водород или метил.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения его объектами являются
50 соединения формулы I, в которых R⁴ обозначает -CN.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых R⁴ обозначает -NHR⁶, где R⁶ обозначает -CO-H, -CO-(C₁-C₆)алкил, -CO-галоид(C₁-C₃)алкил, -CO-O-(C₁-C₃)алкил, -CO-

NH₂ или -SO₂-(C₁-C₆)алкил. В другом варианте осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых R⁴ обозначает -NHR⁶, где R⁶ обозначает -CO-H, -CO-(C₁-C₆)алкил, -CO-O-(C₁-C₃)алкил, -CO-NH₂ или -SO₂-(C₁-C₆)алкил. Еще в одном варианте осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых R⁴ обозначает -NHR⁶, где R⁶ обозначает -CO-H, -CO-метил, -CO-O-метил, -CO-NH₂ или -SO₂-метил.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, имеющие (S)-конфигурацию. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, имеющие (R)-конфигурацию.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых X-Y обозначает -CH₂-O-; R¹, R^{1.1} и R^{1.2} независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород, галоид, метил, галоидметил, цианогруппу, метоксигруппу или галоидметоксигруппу; R²¹, R²² и R²³ обозначают водород; R²⁴ обозначает водород; R⁴ обозначает -CONHR⁵, где R⁵ обозначает водород или (C₁-C₃)алкил.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых X-Y обозначает -CH₂-O-; R¹, R^{1.1} и R^{1.2} независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород, галоид, метил, галоидметил, цианогруппу, метоксигруппу или галоидметоксигруппу; R²¹, R²² и R²³ обозначают водород; R²⁴ обозначает водород; R⁴ обозначает -CN.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых X-Y обозначает -CH₂-O-; R¹, R^{1.1} и R^{1.2} независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород, галоид, метил, галоидметил, цианогруппу, метоксигруппу или галоидметоксигруппу; R²¹, R²² и R²³ обозначают водород; R²⁴ обозначает водород; R⁴ обозначает -NHR⁶, где R⁶ обозначает -CO-H, -CO-(C₁-C₆)алкил, -CO-галоид(C₁-C₃)алкил, -CO-O-(C₁-C₃)алкил, -CO-NH₂ или -SO₂-(C₁-C₆)алкил.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых X-Y обозначает -CH₂-O-; R^{1.2} обозначает водород, а R¹ и R^{1.1} независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород, галоид, (C₁-C₆)алкил, галоид(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, (C₁-C₆)алкоксигруппу или галоид(C₁-C₆)алкоксигруппу; R²¹, R²² и R²³ обозначают водород; R²⁴ обозначает водород; R⁴ обозначает -CONHR⁵, где R⁵ обозначает водород или (C₁-C₃)алкил.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых X-Y обозначает -CH₂-O-; R^{1.1} и R^{1.2} обозначают водород, а R¹ обозначает галоид, (C₁-C₆)алкил, галоид(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, (C₁-C₆)алкоксигруппу или галоид(C₁-C₆)алкоксигруппу; R²¹, R²² и R²³ обозначают водород; R²⁴ обозначает водород; R⁴ обозначает -CONHR⁵, где R⁵ обозначает водород или (C₁-C₃)алкил.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых X-Y обозначает -CH₂-O-; R¹, R^{1.1} и R^{1.2} обозначают водород; R²¹, R²² и R²³ обозначают водород; R²⁴ обозначает водород; R⁴ обозначает -CONHR⁵, где R⁵ обозначает водород или (C₁-C₃)алкил.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых X-Y обозначает -CH₂-O-; R^{1.2} обозначает водород и R¹ и R^{1.1} независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород, галоид, (C₁-C₆)алкил, галоид(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, (C₁-C₆)алкоксигруппу или галоид(C₁-C₆)алкоксигруппу; R²¹, R²² и R²³ обозначают водород; R²⁴ обозначает водород; R⁴ обозначает -CN.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения его объектами являются

соединения формулы I, в которых X-Y обозначает -CH₂-O-; R^{1.1} и R^{1.2} обозначают водород и R¹ обозначает галоид, (C₁-C₆)алкил, галоид(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, (C₁-C₆)алкоксигруппу или галоид(C₁-C₆)алкоксигруппу; R²¹, R²² и R²³ обозначают водород; R²⁴ обозначает водород; R⁴ обозначает -CN.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых X-Y обозначает -CH₂-O-; R¹, R^{1.1} и R^{1.2} обозначают водород; R²¹, R²² и R²³ обозначают водород; R²⁴ обозначает водород; R⁴ обозначает -CN.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых X-Y обозначает -CH₂-O-; R^{1.2} обозначает водород и R¹ и R^{1.1} независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород, галоид, (C₁-C₆)алкил, галоид(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, (C₁-C₆)алкоксигруппу или галоид(C₁-C₆)алкоксигруппу; R²¹, R²² и R²³ обозначают водород; R²⁴ обозначает водород; R⁴ обозначает -NHR⁶, где R⁶ обозначает -CO-H, -CO-(C₁-C₆)алкил, -CO-галоид(C₁-C₃)алкил, -CO-O-(C₁-C₃)алкил, -CO-NH₂ или -SO₂-(C₁-C₆)алкил.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых X-Y обозначает -CH₂-O-; R^{1.1} и R^{1.2} обозначают водород и R¹ обозначает галоид, (C₁-C₆)алкил, галоид(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, (C₁-C₆)алкоксигруппу или галоид(C₁-C₆)алкоксигруппу; R²¹, R²² и R²³ обозначают водород; R²⁴ обозначает водород; R⁴ обозначает -NHR⁶, где R⁶ обозначает -CO-H, -CO-(C₁-C₆)алкил, -CO-галоид(C₁-C₃)алкил, -CO-O-(C₁-C₃)алкил, -CO-NH₂ или -SO₂-(C₁-C₆)алкил.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых X-Y обозначает -CH₂-O-; R¹, R^{1.1} и R^{1.2} обозначают водород; R²¹, R²² и R²³ обозначают водород; R²⁴ обозначает водород; R⁴ обозначает -NHR⁶, где R⁶ обозначает -CO-H, -CO-(C₁-C₆)алкил, -CO-галоид(C₁-C₃)алкил, -CO-O-(C₁-C₃)алкил, -CO-NH₂ или -SO₂-(C₁-C₆)алкил.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых X-Y обозначает -CH₂-O-; R^{1.1} и R^{1.2} обозначают водород и R¹ обозначает галоид; R²¹, R²² и R²³ обозначают водород; R²⁴ обозначает водород; R⁴ обозначает -NHR⁶, где R⁶ обозначает -CO-(C₁-C₆)алкил. В другом варианте осуществления настоящего изобретения его объектами являются соединения формулы I, в которых X-Y обозначает -CH₂-O-; R^{1.1}, R^{1.2}, R²¹, R²², R²³ и R²⁴ обозначают водород; R¹ обозначает галоид; R⁴ обозначает -NHR⁶, где R⁶ обозначает -CO-метил.

Примеры соединений формулы I включают соединения, выбранные среди нижеследующих:

(RS)-1-(4-бензилоксифенил)-2-оксопирролидин-3-карбонитрил,
метиламид (RS)-1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой
кислоты,

амид (RS)-1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты,
амид (RS)-1-[4-(4-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты,
метиламид (RS)-1-[4-(4-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой
кислоты,

амид (RS)-2-оксо-1-[4-(4-трифторметилбензилокси)фенил]пирролидин-3-карбоновой
кислоты,
метиламид (RS)-2-оксо-1-[4-(4-трифторметилбензилокси)фенил]пирролидин-3-
карбоновой кислоты,

(S)-N-[1-(4-бензилоксифенил)-2-оксопирролидин-3-ил]ацетамид,

(S)-N-[1-(4-бензилоксифенил)-2-оксопирролидин-3-ил]метансульфонамид,

(S)-N-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}ацетамид,

(R)-N-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}ацетамид,

(R)-N-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}метансульфонамид,

(S)-N-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-окспирролидин-3-ил}метансульфонамид,
метилвый эфир (S)-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-окспирролидин-3-ил}-
карбаминовой кислоты,

(R)-N-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-окспирролидин-3-ил}формамид,

(S)-N-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-окспирролидин-3-ил}формамид,

(R)-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-окспирролидин-3-ил}мочевина,

(S)-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-окспирролидин-3-ил}мочевина,

(S)-N-{1-(S)-[4-(4-фторбензилокси)фенил]-2-окспирролидин-3-ил}ацетамид,

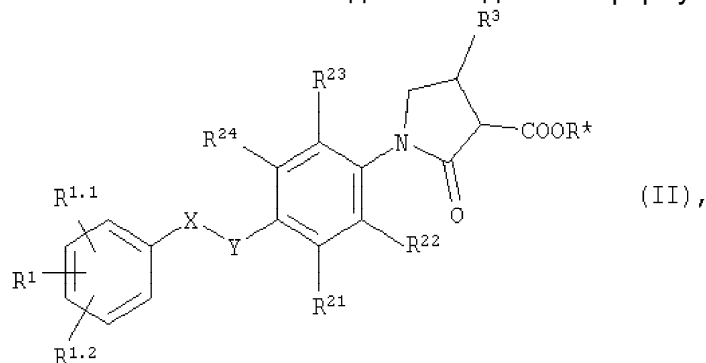
(S)-N-{1-(S)-[4-(2,6-дифторбензилокси)фенил]-2-окспирролидин-3-ил}ацетамид и

(S)-N-{1-[4-(3,4-дифторбензилокси)фенил]-2-окспирролидин-3-ил}ацетамид.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения его объектом является способ получения соединений формулы I, в которых

(а) R^4 обозначает $CONHR^5$.

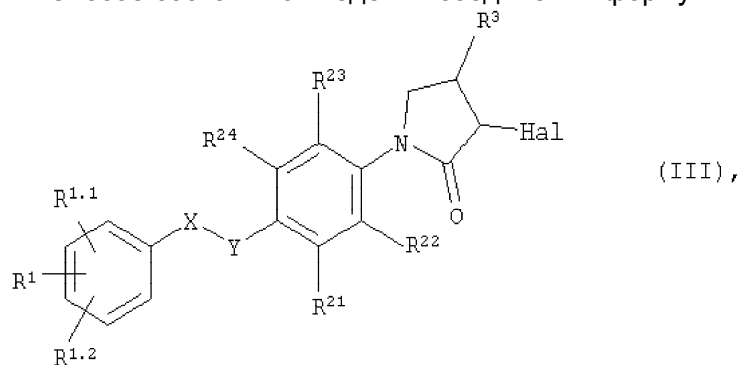
Способ состоит во введении соединения формулы II



в котором R^1 , $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^3 , X и Y принимают указанные выше значения, а R^* обозначает водород или (C_1-C_6) алкил, в реакцию с амином формулы H_2N-R^5 , в котором R^5 принимает указанные выше значения;

(б) R^4 обозначает CN .

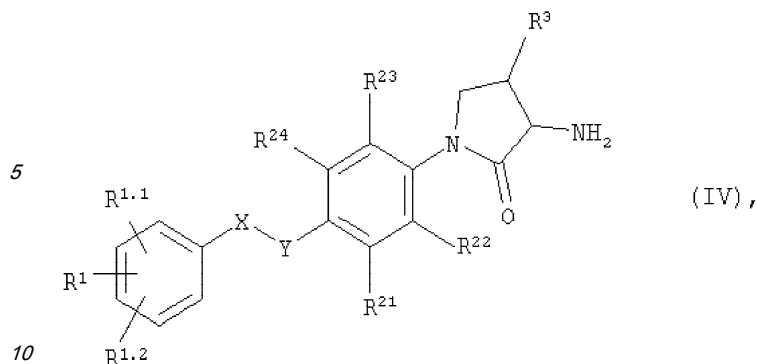
Способ состоит во введении соединения формулы III



в котором R^1 , $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^3 , X и Y принимают указанные выше значения, а Hal обозначает галогид, в реакцию с солью цианида, или

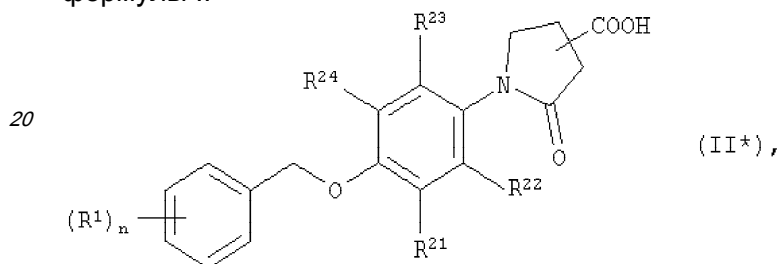
(в) R^4 обозначает NHR^6 .

Способ состоит во введении соединения формулы IV

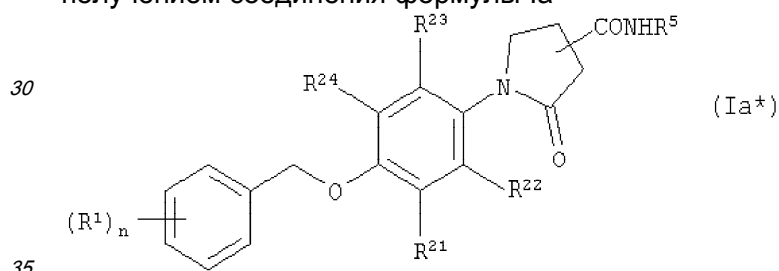


15 в котором R^1 , $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^3 , X и Y принимают указанные выше значения, в реакцию с ацилирующим агентом формулы $Z\text{-CO}\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)алкил}$, $Z\text{-CO-галогид(C}_1\text{-C}_3\text{)алкил}$ $Z\text{-CO-O-(C}_1\text{-C}_3\text{)алкил}$ или $Z\text{-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{)алкил}$, в котором Z является активизирующей группой, например галогидом или ангидридом, или с изоцианатом.

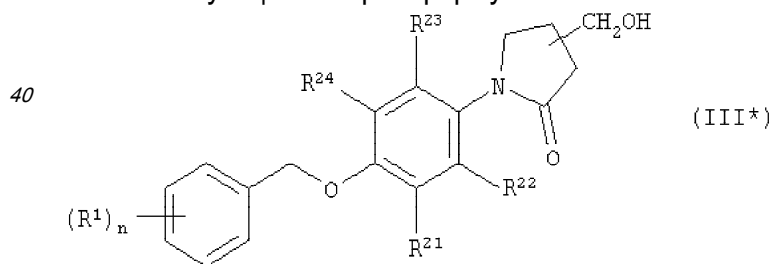
Соединения общей формулы I* могут быть получены путем введения соединения формулы II*



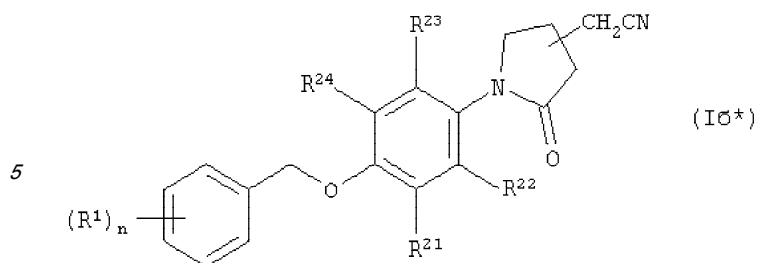
30 в котором R^1 , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} и n принимают указанные выше значения, в реакцию с амином формулы $\text{H}_2\text{N-R}^5$, в котором R^5 принимает указанные выше значения, с получением соединения формулы Ia*



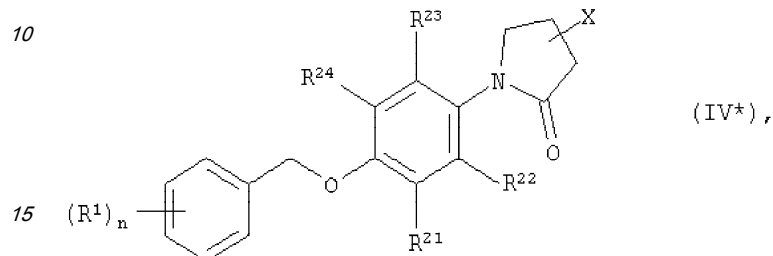
или, альтернативно, путем восстановления соединения формулы II* до соответствующего спирта формулы III*



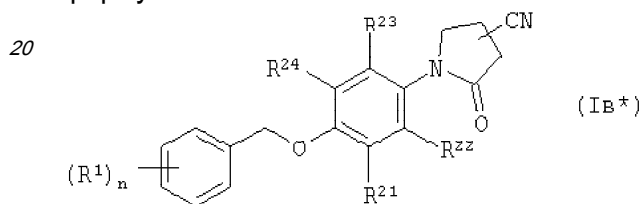
и введения этого соединения в реакцию с солью цианида с получением соединения формулы I6*



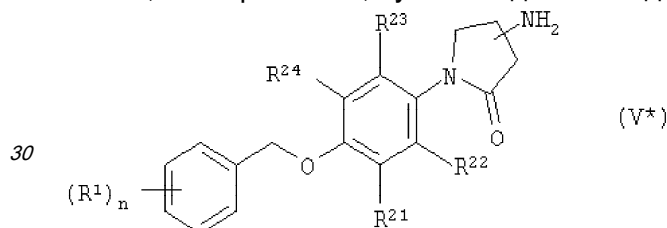
или, альтернативно, путем введения соединения формулы IV*



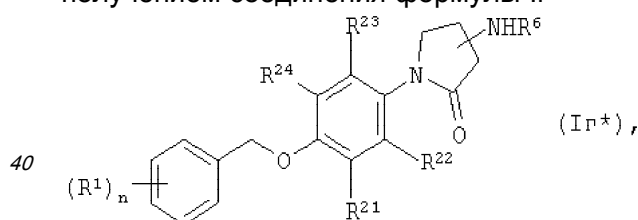
в котором X обозначает галоид, в реакцию с солью цианида с получением соединения формулы Ib*



или, альтернативно, путем введения соединения формулы V*



в реакцию с ацилирующим агентом формулы Y-CO-(C₁-C₆)алкил или Y'-SO₂-(C₁-C₆)алкил, в котором Y и Y' обозначают активирующую группу, например галоид, с получением соединения формулы Ig*

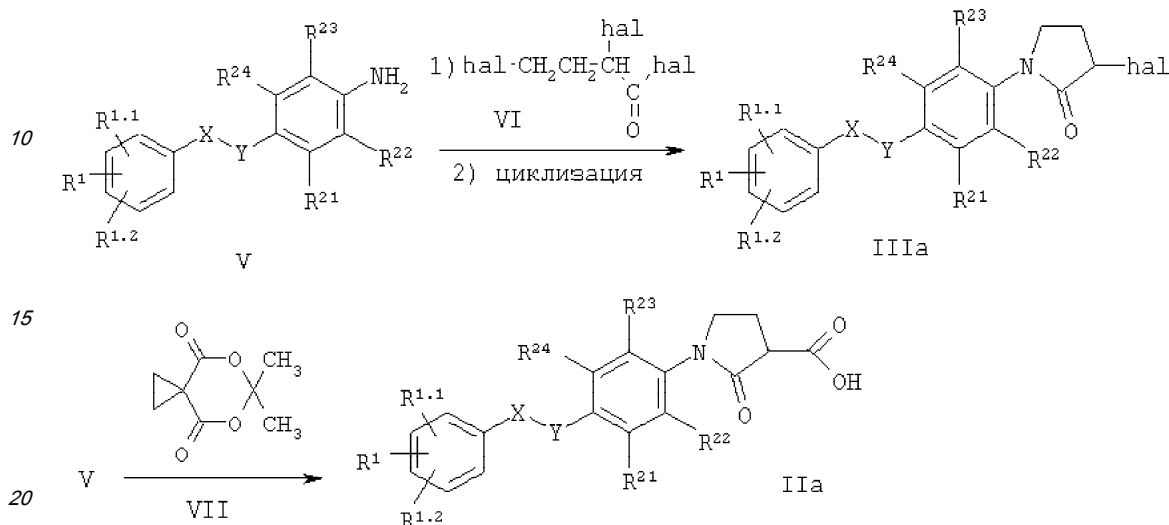


в котором R⁶ принимает указанные выше значения.

Согласно настоящему изобретению на схеме 1 представлены примеры путей получения соединений формулы I, причем все они исходят из соединения формулы V. Реакция соединения формулы V с соединением формулы VI [Ikuta и др., J. Med. Chem., т.30, с.1995 (1987)], приводящая к промежуточному соединению формулы IIIa, может быть осуществлена в инертных растворителях, таких как хлористый метилен, этилацетат или простые эфиры, в присутствии основания, такого как триэтиламин или карбонат, при температуре в диапазоне от 0 до 25°C. Циклизация промежуточного 2,4-дигалоид-N-ацильного производного, приводящая к пирролидону IIIa, может быть осуществлена под действием оснований, таких как гидроксид натрия или калия, в инертных растворителях, таких как хлористый метилен или простые эфиры при температуре от 0 до 25°C.

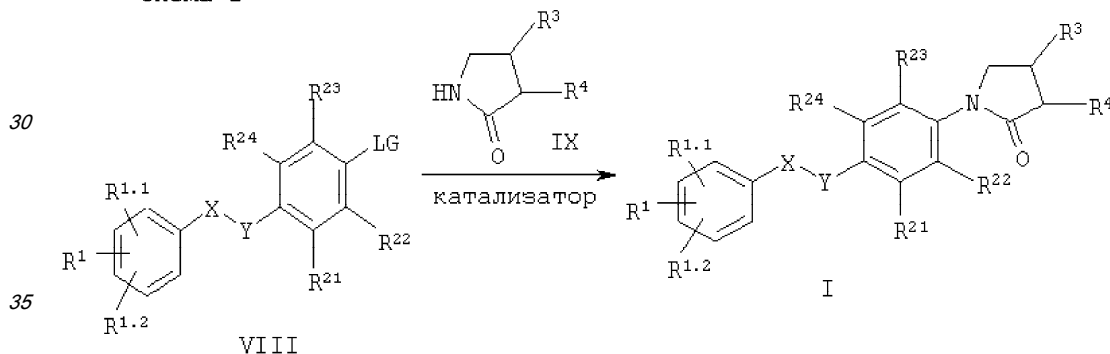
Промежуточные соединения II, в которых R* обозначает водород, т.е. соединения формулы IIa, получают путем введения соединения формулы V в реакцию с 6,6-диметил-5,7-диоксаспиро[2,5]октан-4,8-дионом, как это описано Danishefsky и др. [J. Amer. Chem. Soc., т.97, с.3239 (1975)].

Схема 1



Другой метод получения соединений формулы I включает реакции кросс-сочетания арилстаннанов [Lam и др., Tetrahedron Lett., т.43, с.3091 (2002)], арилборонатов [Lam и др., Synlett, т.5, с.674 (2000); Chan и др., Tetrahedron Lett., т.39, с.2933 (1998)] или арилгалогенидов [Buchwald и др., J. Amer. Chem. Soc., т.118, с.7215 (1996)] с соответствующими пирролидонами (схема 2).

Схема 2



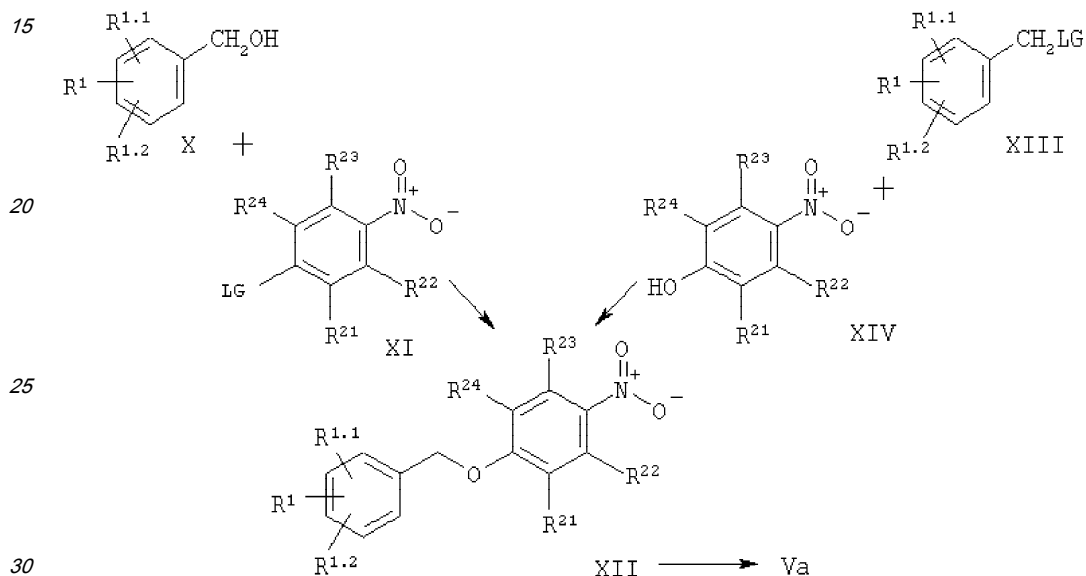
где LG обозначает галоид, например хлор, бром или иод, или SnR₃ или B(OH)₂.

Согласно настоящему изобретению возможный путь получения соединений общей формулы V, в которых -X-Y- обозначает -CH₂-O-, т.е. соединений формулы Va, представлен на схеме 3. Промежуточные соединения формулы XII могут быть получены путем нуклеофильного замещения ароматических нитросоединений формулы XI, содержащих уходящие группы в пара-положении, бензиловыми спиртами формулы X. Уходящими группами в пара-положении могут быть, например, галоиды (фтор, хлор, бром, иод), тозилаты, мезилаты или трифлаты. Данные реакции замещения могут быть проведены без растворителя или в инертных растворителях, таких как, например, толуол или ксилол. Предпочтительная температура реакции находится в диапазоне от 50 до 150°C. Альтернативно, соединения формулы XII могут быть получены путем синтеза простых эфиров по Вильямсону исходя из п-нитрофенолов формулы XIV и бензилгалогенидов, тозилатов, мезилатов или трифлатов формулы XIII. Используемыми при этом основаниями могут быть, например, алкоголяты или карбонаты (карбонат натрия, калия или цезия). Примеры растворителей включают низшие спирты, ацетонитрил или низшие кетоны при температуре в диапазоне от 20°C до температуры кипения с обратным

холодильником. Другим подходом является конденсация по Мицунобу бензиловых спиртов с п-нитрофенолами формулы XIV. Реакцию, как обычно, проводят в инертных растворителях, таких как, например, диэтиловый эфир или тетрагидрофуран (ТГФ), используя диалкилазодикарбоксилаты в присутствии фосфинов (например, трибутил- или трифенилфосфина).

Ключевые промежуточные соединения формулы XII восстанавливают до аминосоединений формулы Va путем каталитического гидрирования, такого как, например, гидрирование при использовании в качестве катализатора платины на угле в низших спиртах, этилацетате или тетрагидрофуране. Альтернативным способом является восстановление нитрогруппы металлами, такими как железо, олово или цинк, в кислой среде, такой как разбавленная соляная кислота или уксусная кислота. Металлы также могут быть заменены солями металлов, такими как, например, хлорид олова(II).

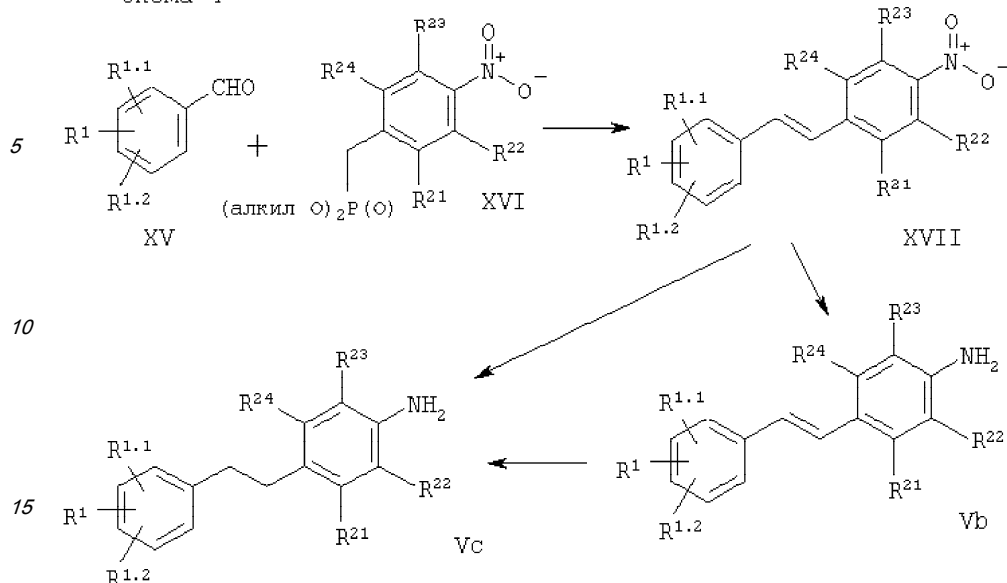
Схема 3



где LG обозначает уходящую группу, например галоид и OTf или OH (в случае конденсации по Мицунобу).

Согласно настоящему изобретению возможный путь получения промежуточных соединений формулы Vб (в которых -X-Y- обозначает -CH=CH-) и Vв (в которых -X-Y- обозначает -CH₂-CH₂-) представлен на схеме 4. Промежуточные соединения формулы XVII могут быть получены по реакции олефинизации необязательно замещенных ароматических альдегидов формулы XV диалкил(4-нитробензил)фосфонатами формулы XVI в присутствии основания, такого как, например, гидрид натрия, приводящей к соответствующим нитроолефинам формулы XVII.

Схема 4

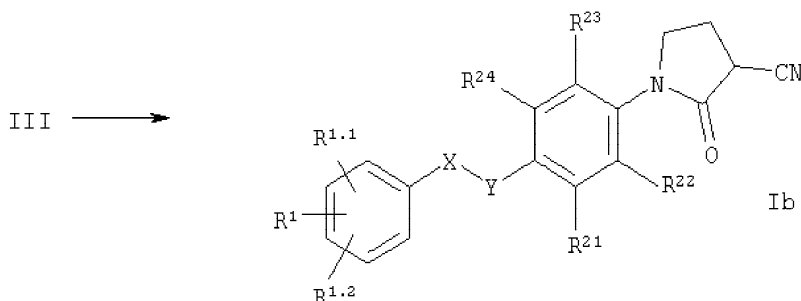


Ключевые промежуточные соединения формулы XVII могут быть селективно восстановлены до аминолефинов формулы Vb путем каталитического гидрирования, такого как, например, гидрирование при использовании в качестве катализатора платины на угле в низших спиртах, этилацетате или тетрагидрофуране в качестве растворителя или с помощью металлов или солей металлов, таких как, например, хлорид олова(II). Аминопроизводные формулы Vb могут быть получены непосредственно из нитропроизводных формулы XVII или аминолефинов формулы Vb, путем гидрирования с использованием палладия на угле в качестве катализатора и низших спиртов, этилацетата или тетрагидрофурана в качестве растворителя.

Промежуточные соединения II могут быть преобразованы в соединения формулы I с помощью стандартных способов. Кислоты II активируют через хлорангидриды кислот (тионилхлорид или оксалилхлорид) или с помощью N,N'-дициклогексилкарбодиимида (DCC), или гидрохлорида N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC) и т.д., после чего вводят в реакцию присоединения с амином R⁵-NH₂. Альтернативно, соответствующие сложные алкиловые эфиры могут быть преобразованы в промежуточные соединения II путем аминолиза с помощью аминов формулы R⁵-NH₂.

Промежуточные соединения III могут быть преобразованы в целевые соединения I, в которых R⁴ обозначает CN, т.е. в соединения формулы Ib, путем реакции с цианидом натрия или калия в растворителях, подобных N,N-диметилформамиду, ацетону или ацетонитрилу, при температуре в диапазоне от 20 до 140°C. Для ускорения реакции могут быть добавлены каталитические количества иодида натрия или калия (схема 5).

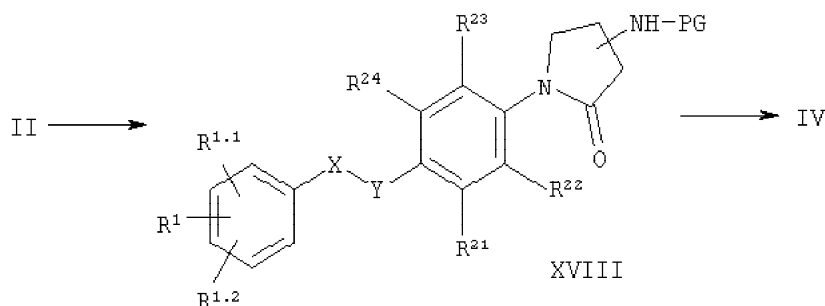
Схема 5



Соединения формулы IV могут быть получены исходя из производных кислот формулы II путем нуклеофильных миграций от атома углерода к атому азота, таких как, например, перегруппировка Гофмана или Курциуса, через стадию образования соответствующего изоцианата и его обработку подходящими спиртами, в результате чего образуется защищенная аминогруппа, с помощью известных из литературы способов (схема 6). Для

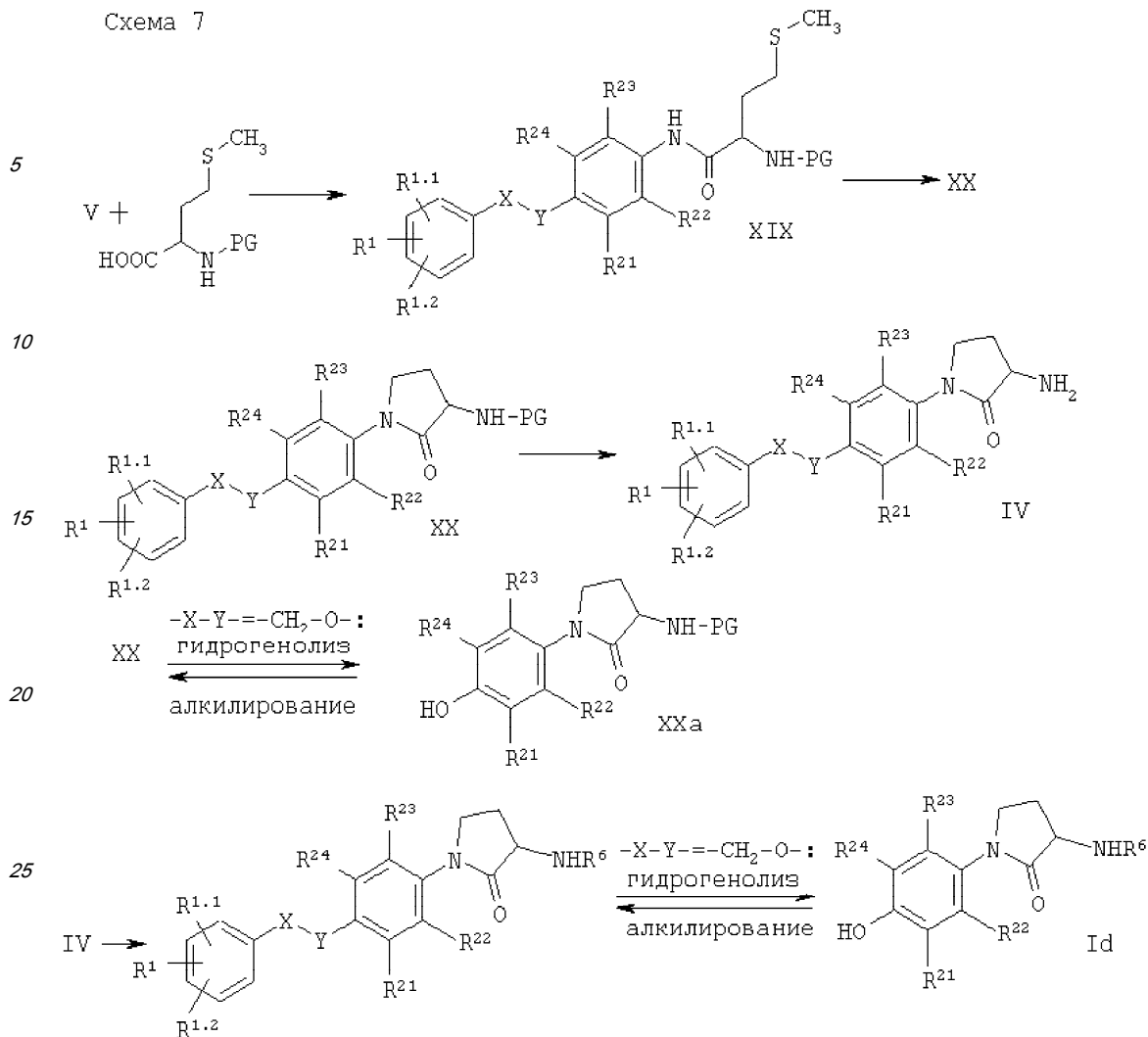
обработки образующегося на промежуточной стадии изоцианата выбирают спирты, которые приводят к типичным карбаматам, используемым в качестве защитных групп для аминогрупп, таким как, например, трет-бутоксикарбонильная, бензилоксикарбонильная или флуоренилметоксикарбонильная группы. Снятие защиты с аминогрупп производят согласно хорошо известным из литературы методикам. Дальнейшее преобразование в соединения формулы I может быть осуществлено с помощью стандартных методик, таких как, например, реакции с активированными ацильными производными, например ацилгалогенидами или ангидридами, или реакций конденсации кислоты с использованием, например карбодиимидов в качестве конденсирующих агентов, или с помощью изоцианатов.

Схема 6



Для получения энантиомерно чистых производных формулы IV может быть применен альтернативный подход (схема 7). Методика в основном соответствует условиям, описанным Freidinger и др. [J. Org. Chem., т.47, сс.104-109 (1982)], где производное анилина формулы V ацилируют защищенным по атому азота производным метионина в рацемической или оптически активной форме в стандартных для реакций конденсации условиях с целью получения соединений формулы XIX. Метилирование с помощью метилиодида или солей триметилсульфония или триметилсульфоксония с обработкой полученной в результате соли диметилсульфония посредством основания, такого как, например, гидрид натрия или бис(триметилсилил)амид лития или калия, в инертных в данных условиях растворителях, например ТГФ, хлористом метиле или N,N-диметилформамиде, приводит к образованию циклического защищенного по атому азота продукта формулы XX. Другой вариант данного способа циклизации описан в европейском патенте EP 985665, который относится к способу получения 3-амино-2-окспирролидинов.

Схема 7



В соединениях формулы I или XX, в которых -X-Y- обозначает -CH₂-O-, необязательно замещенный бензильный остаток может выступать в качестве промежуточной группы, которая может быть расщеплена путем гидрогенолиза. Получаемые в результате фенолы Id и XXa могут быть снова подвергнуты алкилированию с использованием другой бензильной группы в упомянутых выше условиях. Как известно специалистам в данной области, этот процесс возможен только при том условии, что R⁶ и PG (защитная группа) являются группами, устойчивыми в упомянутых выше условиях реакции по отношению к гидрогенолизу и реакции алкилирования.

Соединения общей формулы I могут также существовать в чистой оптической форме. Существует возможность начать синтез исходя из энантиомерно чистых соединений из хирального пула, таких как, например, (R)- или (S)-метионин. В других случаях разделение на энантиомеры может быть осуществлено с помощью общепринятых способов или предпочтительно на ранней стадии синтеза исходя из соединений формулы II путем образования соли с оптически активным амином, таким как, например, (+)- или (-)-1-фенилэтиламин, и разделения диастереомерных солей путем фракционной кристаллизации или предпочтительно путем образования производного с хиральным вспомогательным соединением, таким как, например, (+)- или (-)-2-бутанол, (+)- или (-)-1-фенилэтанол или (+)- или (-)-ментол, и разделения диастереомерных продуктов с помощью хроматографии и/или кристаллизации с последующим разрывом связи со вспомогательным хиральным соединением. Определение абсолютной конфигурации получаемого производного пирролидинона можно осуществить посредством анализа чистых диастереомерных солей и производных общепринятыми спектроскопическими методами, среди которых наиболее подходящим является рентгеновская спектроскопия монокристаллов.

Активные соединения являются, как уже было упомянуто, ингибиторами моноаминоксидазы В и могут быть применены для лечения или профилактики заболеваний в тех случаях, когда ингибиторы МАО-В могли бы быть полезны. Подобные случаи включают острые и хронические неврологические расстройства, расстройства

5 познавательной функции и расстройства памяти. К показанным к лечению неврологическим расстройствам относятся, например, травматические или хронические дегенеративные процессы в нервной системе, такие как болезнь Альцгеймера, другие виды слабоумия, снижение познавательной функции до минимума или болезнь Паркинсона. Другие показания включают психиатрические заболевания, такие как депрессия, беспокойство, 10 беспричинное беспокойство, социофобия, шизофрения, расстройства питания и метаболические расстройства, такие как ожирение, а также профилактика и лечение абстинентных синдромов, вызванных злоупотреблением алкоголем, никотином и другими вырабатываемыми привыкание средствами. Среди других показаний к лечению могут быть периферийная невропатия, вызванная химиотерапией рака (WO 97/33572), синдром 15 недостатка оценки (WO 01/34172) или лечение рассеянного склероза (WO 96/40095) и других воспалительных неврологических заболеваний.

Активные соединения особенно полезны при лечении и профилактике болезни Альцгеймера и старческого слабоумия.

Фармакологическую активность соединений исследовали с помощью следующей 20 методики.

Молекулы комплементарной ДНК, кодирующие МАО-А и МАО-В, временно трансфектировали в клетки ядерного антигена вируса Эпштейна-Барра (EBNA) согласно процедуре, описанной Schlaeger и Christensen (Cytotechnology, т.15, сс.1-13, 1998). После трансфекции клетки гомогенизировали с помощью гомогенизатора Polytron в 20 mM 25 буферном растворе трис-НСl, pH 8,0, содержащем 0,5 mM этиленгликольтетрауксусной кислоты (ЭГТК) и 0,5 mM фторангидрида фенилметансульфоислоты. Клеточные мембраны отделяли центрифугированием при 45000 x g, и после двух стадий промывания с помощью 20 mM буферного раствора трис-НСl, pH 8,0, содержащего 0,5 mM ЭГТК, мембраны снова суспендировали в вышеуказанном буферном растворе и сохраняли в виде аликвот 30 при -80°C до дальнейшего использования.

Ферментативную активность МАО-А и МАО-В анализировали в 96-ячеечных планшетах посредством спектрофотометрического анализа, заимствованного из способа, описанного M.Zhou и N.Panchuk-Voloshina (Analytical Biochemistry, т.253, сс.159-164, 1997). В кратком изложении, аликвоты мембран инкубировали в буферном растворе, содержащем 35 0,1 М фосфата калия, pH 7,4, и различные концентрации соединений в течение 30 минут при 37°C. По истечении этого периода инициировали ферментативную реакцию путем добавления тирамина в качестве субстрата МАО совместно с 1 Ед./мл пероксидазы хрена (Roche Biochemicals) и 80 мкМ N-ацетил-3,7-дигидроксифеноксазина (Amplex Red, Molecular Probes). Образцы инкубировали еще в течение 30 минут при 37°C и 40 окончательном объеме 200 мкл, после чего определяли поглощение при длине волны 570 нм с помощью считывающего устройства для планшетов SpectraMax (Molecular Devices). Фоновое (неспецифическое) поглощение определяли в присутствии 10 мкМ клоргиллина в случае МАО-А или 10 мкМ L-депренила в случае МАО-В. Величины IC₅₀ (концентрации вещества, обеспечивающей 50% ингибирование) определяли по кривым ингибирования, 45 полученным исходя из девяти концентраций ингибитора в параллельных опытах, путем аппроксимации данных четырехпараметрическим логистическим уравнением с помощью компьютерной программы.

Соединения по настоящему изобретению являются специфическими ингибиторами МАО-В. Значения IC₅₀ предпочтительных активных соединений, измеренные в ходе 50 вышеописанного анализа, находятся в пределах 1 мкМ или меньшей величины, как правило, в пределах 0,1 мкМ или меньшей величины, в идеальном случае 0,02 мкМ или меньшей величины.

Активные соединения могут применяться в качестве лекарственных средств, например,

в виде фармацевтических препаратов. Фармацевтические препараты могут быть введены перорально, например, в форме таблеток, таблеток в оболочке, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий. Однако введение может также быть осуществлено через прямую кишку, например, в форме суппозитория, или

5 парентерально, например, в форме растворов для инъекций.

Активные соединения могут обрабатываться совместно с фармацевтически инертными неорганическими или органическими носителями для производства фармацевтических препаратов. Лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновая кислота или ее соли и другие подобные вещества могут применяться, например, в
10 качестве подобных носителей для таблеток, таблеток в оболочке, драже и твердых желатиновых капсул. Подходящими носителями для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воски, жиры, полутвердые и жидкие полиолы и другие подобные вещества; однако в зависимости от природы активной субстанции в случае мягких желатиновых капсул обычно не требуется никаких носителей. Подходящими
15 носителями для производства растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, сахароза, инвертный сахар, глюкоза и другие подобные вещества. Адъюванты, такие как спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и другие подобные соединения, могут быть использованы для приготовления водных растворов для инъекций водорастворимых солей активных соединений, но, как правило, не являются необходимыми. Подходящими
20 носителями для суппозитория являются, например, натуральные или отвержденные масла, воски, жиры, полужидкие или жидкие полиолы и другие подобные вещества.

Кроме того, фармацевтические препараты могут содержать консерванты, солюбилизаторы, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы, подсластители, красители, ароматизаторы, соли для варьирования осмотического давления, буферные
25 растворы, маскирующие средства или антиоксиданты. Они могут также содержать другие терапевтически полезные вещества.

Как было упомянуто ранее, лекарственные средства, содержащие активное соединение и терапевтически инертный наполнитель, также являются объектом настоящего изобретения, равно как и способ производства подобных лекарственных средств,
30 включающий превращение одного или нескольких активных соединений и, если это требуется, одного или нескольких других терапевтически полезных веществ в дозированную галеновую форму совместно с одним или несколькими терапевтически инертными носителями.

Дозировка может варьироваться в широких пределах и будет, конечно,
35 приспособливаться к индивидуальным требованиям в каждом конкретном случае. В общем, эффективная дозировка для перорального или парентерального введения находится в пределах 0,01-20 мг/(кг·день), причем дозировка в пределах 0,1-10 мг/(кг·день) является предпочтительной для всех описанных показаний. Суточная дозировка для взрослого человека с массой тела 70 кг находится соответственно в пределах 0,7-1400 мг в сутки,
40 предпочтительно от 7 до 700 мг в сутки.

Следующие примеры даны для иллюстрации настоящего изобретения. Их следует рассматривать не как ограничивающие объем изобретения, а как представляющие изобретение. Аббревиатура "КТ" означает "комнатная температура".

Пример 1: (RS)-1-(4-бензилоксифенил)-2-оксопирролидин-3-карбонитрил

45 а) (RS)-N-(4-Бензилоксифенил)-2,4-дибромбутирамид

Раствор 12,8 г (64,2 ммоль) 4-бензилоксианилина и 9,74 г (96,3 ммоль) триэтиламина в 125 мл хлористого метилена охлаждают до температуры 0°C. Медленно прибавляют в течение 45 минут 20,4 г (77,1 ммоль) 2,4-дибромбутирилхлорида (Ikuta и др., J. Med. Chem., т.30, с.1995, 1987). Реакционную смесь перемешивают еще в течение 15 минут,
50 затем гидролизуют 100 мл воды. Нерастворившийся осадок отфильтровывают и органическую фазу промывают последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и водой. После сушки и выпаривания технический продукт подвергают хроматографической очистке (силикагель, хлористый метилен), что приводит к 6,1 г

(22%) бесцветного твердого вещества. $T_{пл}=139,5-142^{\circ}\text{C}$.

б) (RS)-N-(4-Бензилоксифенил)-3-бромпирролидин-2-он

Суспендируют 6,1 г (14,3 ммоль) (RS)-N-(4-бензилоксифенил)-2,4-дибромбутирамида и 0,1 г смолы дауэкс 2X10 в 50 мл хлористого метилена. Медленно прибавляют при интенсивном перемешивании 7 мл 50%-ного водного раствора гидроксида натрия. Полученную в результате реакцию смесь перемешивают в течение ночи при КТ, затем выливают в 25 мл холодной воды. Органическую фазу отделяют, сушат и упаривают. Неочищенный продукт перекристаллизовывают из этилацетата, что приводит к 1,72 г (35%) коричневатого твердого вещества. $T_{пл}=125-126^{\circ}\text{C}$.

в) (RS)-1-(4-Бензилоксифенил)-2-оксопирролидин-3-карбонитрил

Растворяют 300 мг (0,87 ммоль) (RS)-N-(4-бензилоксифенил)-3-бромпирролидин-2-она в 5 мл N,N-диметилформамида. Прибавляют 64 мг (1,3 ммоль) цианида натрия и 13 мг (0,09 ммоль) иодида натрия и суспензию перемешивают в течение 10 минут при температуре 120°C . Реакционную смесь обрабатывают водой и экстрагируют этилацетатом, что приводит к 33 мг (13%) бесцветного твердого вещества. Масс-спектр (МС): $m/e=293,3$ ($M+H$)⁺.

Пример 2: метиламид (RS)-1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты

а) 1-(4-Бензилоксифенил)пирролидин-2-он

Обрабатывают 20,3 г (101,9 ммоль) 4-бензилоксианилина и 9,1 мл (119,2 ммоль) γ -бутиролактона 3 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь нагревают в течение 20 часов при температуре 160°C , а затем в течение 5,5 часов при температуре 200°C . После охлаждения смесь экстрагируют 250 мл этилацетата, промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и сушат. Выпаривание растворителя и перекристаллизация из диэтилового эфира приводят к 8,4 г (31%) коричневатого твердого вещества. МС: $m/e=267$ (M^{+}).

б) 1-(4-Гидроксифенил)пирролидин-2-он

Растворяют 6,2 г (23,2 ммоль) 1-(4-бензилоксифенил)пирролидин-2-она в 200 мл ТГФ. Прибавляют 3 капли уксусной кислоты и раствор гидрируют в течение 5 часов при КТ и нормальном давлении в присутствии 0,62 г 10% палладия на угле. После фильтрации и концентрирования получают полутвердый материал. Хроматографическая очистка (силикагель, хлористый метилен/метанол, 95:5) приводит к 2,73 г (66%) коричневатого твердого вещества. МС: $m/e=175,9$ ($N-H$).

в) 1-[4-(3-Фторбензилокси)фенил]пирролидин-2-он

Смесь 2,73 г (15,4 ммоль) 1-(4-гидроксифенил)пирролидин-2-она, 3,2 г (16,9 ммоль) 3-фторбензилбромида и 4,26 г (31 ммоль) карбоната калия в 100 мл 2-бутанона нагревают при температуре 80°C в течение 18 часов. После охлаждения до КТ реакцию смесь обрабатывают водой и этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат над сульфатом магния и упаривают в вакууме. Твердый остаток кристаллизуют из диэтилового эфира, что приводит к 3,86 г (88% от теоретического) 1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]пирролидин-2-она в виде бесцветного твердого вещества. МС: $m/e=286,0$ ($M+H$)⁺.

г) Этиловый эфир 1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты

Суспендируют 370 мг (15,4 ммоль) гидрида натрия в 20 мл ТГФ и прибавляют 911 мг (7,7 ммоль) диэтилового эфира угольной кислоты. Суспензию нагревают до температуры кипения с обратным холодильником. В кипящий раствор медленно прибавляют раствор 2,0 г (7,0 ммоль) 1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]пирролидин-2-она в 10 мл ТГФ. Смесь кипятят еще в течение 5 часов, затем гидролизуют холодной водой и последовательно промывают водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Хроматографическая очистка (силикагель, хлористый метилен/этилацетат) приводит к 1,3 г (52%) желтоватого полутвердого вещества. МС: $m/e=358,2$ ($M+H$)⁺.

д) Метиламид (RS)-1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты

Растворяют 300 мг (0,84 ммоль) этилового эфира 1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты в 2 мл N,N-диметилформамида. Прибавляют 0,17
 5 мл (4,2 ммоль) 33%-ного раствора метиламина в этаноле. Реакционный сосуд плотно закупоривают и нагревают до температуры 120°C в течение 24 часов. При прибавлении воды осаждается неочищенный продукт. Хроматографическая очистка (силикагель, хлористый метилен/метанол) приводит к 41 мг (14%) желтоватого твердого вещества. МС: m/e=343,2 (M+H)⁺.

10 Пример 3: амид (RS)-1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты

а) 1-(3-Фторбензилокси)-4-нитробензол

Смесь 5,04 г (40 ммоль) 3-фторбензилового спирта и 1,29 г (4 ммоль) трис-(диокса-3,6-гептил)амин обрабатывают 2,47 г (44 ммоль) гидроксида калия. Смесь перемешивают
 15 при КТ в течение 10 минут, затем медленно прибавляют через капельную воронку 5,55 г (44 ммоль) 4-фторнитробензола. Смесь выдерживают в течение 45 минут при температуре 80°C, охлаждают до КТ и разбавляют примерно 75 мл воды. После экстракции этилацетатом и промывки 2 М водным раствором соляной кислоты получают органическую фазу желтоватого цвета, которую сушат и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из метанола, что приводит к 6,07 г (61%) указанного в заглавии соединения. Кристаллы
 20 желтого цвета. T_{пл}=104-105°C.

б) 4-(3-Фторбензилокси)фениламин

Растворяют 3 г (12,1 ммоль) 1-(3-фторбензилокси)-4-нитробензола в 125 мл метанола, прибавляют 150 мг 5% Pt на угле и проводят гидрирование при нормальном давлении в
 25 течение примерно 17 часов. Катализатор отфильтровывают и упаривают раствор, что приводит к 2,51 г (95%) неочищенного коричневатого продукта. МС: m/e=218,4 (M+H)⁺.

в) (RS)-1-[4-(3-Фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновая кислота

Раствор 561 мг (2,6 ммоль) 4-(3-фторбензилокси)фениламина и 448 мг (2,6 ммоль) 6,6-
 30 диметил-5,7-диоксаспиро[2,5]октан-4,8-диона в 2 мл хлористого метилена кипятят с обратным холодильником в течение 16 часов. Прибавляют 5 мл диэтилового эфира и отфильтровывают осадок, что приводит к 485 мг (57%) бесцветного твердого вещества. МС: m/e=330,2 (M+H)⁺.

г) Амид (RS)-1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты

Растворяют 300 мг (0,91 ммоль) (RS)-1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-
 35 карбоновой кислоты в 2 мл хлористого метилена с 2 каплями N,N-диметилформамида. Раствор охлаждают до температуры 0°C и обрабатывают 173 мг (1,37 ммоль) оксалилхлорида. После выдерживания в течение 1 часа при температуре 0°C растворитель удаляют под вакуумом при КТ. Остаток растворяют в 1 мл хлористого метилена и медленно
 40 прибавляют к смеси 2 мл ТГФ и 5 мл концентрированного аммиака. Перемешивание продолжают в течение 1 часа при КТ. Выпаривание растворителей и разбавление водой приводят к осадку, который отфильтровывают. После перекристаллизации из метанола получают 112 мг (37%) бесцветного твердого вещества. МС: m/e=329,2 (M+H)⁺.

Пример 4: амид (RS)-1-[4-(4-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-
 45 карбоновой кислоты

а) 1-(4-Фторбензилокси)-4-нитробензол

Указанное в заглавии соединение получают аналогично тому, как это описано в
 примере 3а), из 4-фторбензилового спирта и 4-фторнитробензола. Выход 86% желтоватого
 твердого вещества. T_{пл}=124-126°C.

б) 4-(4-Фторбензилокси)фениламин

Указанное в заглавии соединение получают аналогично тому, как это описано в примере
 3б), путем восстановления 1-(4-фторбензилокси)-4-нитробензола. Выход 98% твердого
 50 вещества красного цвета. МС: m/e=218,3 (M+H)⁺.

в) (RS)-1-[4-(4-Фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновая кислота

Указанное в заглавии соединение получают аналогично тому, как это описано в примере 3в), из 4-(4-фторбензилокси)фениламина и 6,6-диметил-5,7-диоксаспиро[2,5]октан-4,8-диона. Выход 56% бесцветного твердого вещества. МС: $m/e=284,1$ ($M-CO_2$).

5 г) Амид (RS)-1-[4-(4-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получают аналогично тому, как это описано в примере 3г), из (RS)-1-[4-(4-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты и аммиака. Выход 18% коричневатого твердого вещества. МС: $m/e=329,3$ (M^++H).

10 Пример 5: метиламид (RS)-1-[4-(4-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получают аналогично тому, как это описано в примере 3г), из (RS)-1-[4-(4-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты и метиламина. Выход 17% бесцветного твердого вещества. МС: $m/e=343,2$ ($M+H$)⁺.

15 Пример 6: амид (RS)-2-оксо-1-[4-(4-трифторметилбензилокси)фенил]пирролидин-3-карбоновой кислоты

а) 1-(4-Трифторметилбензилокси)-4-нитробензол

Указанное в заглавии соединение получают аналогично тому, как это описано в примере 3а), из 4-фторнитробензола и 4-трифторметилбензилового спирта. Получают 82% твердого вещества светло коричневого цвета. $T_{пл}=80,5-81,5^{\circ}C$.

20 б) 4-(4-Трифторметилбензилокси)фениламин

Указанное в заглавии соединение получают аналогично тому, как это описано в примере 3б), путем восстановления 1-(4-трифторметилбензилокси)-4-нитробензола. Выход 91% желтоватого твердого вещества. МС: $m/e=268,3$ ($M+H$)⁺.

25 в) (RS)-2-Оксо-1-[4-(4-трифторметилбензилокси)фенил]пирролидин-3-карбоновая кислота

Указанное в заглавии соединение получают аналогично тому, как это описано в примере 3в), из 4-(4-трифторметилбензилокси)фениламина и 6,6-диметил-5,7-диоксаспиро[2,5]октан-4,8-диона. Выход 37% бесцветного твердого вещества. МС: $m/e=380,1$ ($M+H$)⁺.

30 г) Амид (RS)-2-оксо-1-[4-(4-трифторметилбензилокси)фенил]пирролидин-3-карбоновой кислоты

Растворяют 150 мг (0,4 ммоль) (RS)-2-оксо-1-[4-(4-трифторметилбензилокси)фенил]пирролидин-3-карбоновой кислоты в 4 мл ТГФ. Прибавляют 59 мг (0,43 ммоль) 1-гидроксibenзотриазола и 80 мг (0,42 ммоль) гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 30 минут. После охлаждения до температуры 0°C прибавляют 4 мл концентрированного аммиака и полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 1 часа. Разбавление водой, экстракция и хроматографическая очистка (силикагель, этилацетат) приводят к 15 мг (10%) бесцветного твердого вещества. МС: $m/e=379,2$ ($M+H$)⁺.

40 Пример 7: метиламид (RS)-2-оксо-1-[4-(4-трифторметилбензилокси)фенил]пирролидин-3-карбоновой кислоты

Указанное в заглавии соединение получают аналогично тому, как это описано в примере 6г), из (RS)-2-оксо-1-[4-(4-трифторметилбензилокси)фенил]пирролидин-3-карбоновой кислоты и метиламина. Выход 6% бесцветного твердого вещества. МС: $m/e=393,2$ ($M+H$)⁺.

45 Пример 8: (S)-N-[1-(4-бензилоксифенил)-2-оксопирролидин-3-ил]ацетамид

а) трет-Бутиловый эфир (S)-[1-(4-бензилоксифенилкарбамоил)-3-метилсульфанилпропил]карбаминовой кислоты

50 Раствор 0,57 г (2,3 ммоль) (S)-(трет-бутоксикарбонил)метионина в 5 мл дихлорметана обрабатывают при КТ последовательно 0,87 г (2,3 ммоль) гексафторфосфата O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (HBTU), 0,50 г (2,1 ммоль) гидрохлорида 4-бензилоксианилина и 0,98 мл (5,7 ммоль) N-этилдизопропиламина. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при КТ. Для получения конечного продукта реакционную смесь разбавляют хлористым метиленом и обрабатывают 20 мл

водного раствора лимонной кислоты (10%). Водную фазу дополнительно экстрагируют хлористым метиленом, органические фазы объединяют, сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Полученный неочищенный продукт подвергают хроматографической очистке на силикагеле, используя в качестве элюента смесь 3:1 н-гексана и

5 этилацетата. Получают 0,74 г (82,5% от теоретического) трет-бутилового эфира (S)-[1-(4-бензилоксифенилкарбамоил)-3-метилсульфанилпропил]карбаминовой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. МС: $m/e=431$ (M+H)⁺.

б) трет-Бутиловый эфир (S)-[1-(4-бензилоксифенил)-2-оксопирролидин-3-ил]карбаминовой кислоты

10 Смесь 0,35 г (0,81 ммоль) трет-бутилового эфира (S)-[1-(4-бензилоксифенилкарбамоил)-3-метилсульфанилпропил]карбаминовой кислоты и 8,79 г (62,0 ммоль) иодистого метила перемешивают в течение 3 дней при КТ. Затем иодистый метил выпаривают, промежуточную соль сульфония растворяют в 15 мл ТГФ и обрабатывают 0,79 мл бис(триметилсилил)амида лития (1 М раствор в ТГФ) при температуре 0°C. После
15 перемешивания при температуре 0°C в течение 2 часов реакционную смесь упаривают при пониженном давлении и твердый остаток непосредственно подвергают хроматографической очистке на силикагеле, используя смесь 2:1 н-гексана и этилацетата в качестве элюента. Получают 0,175 мг (56% от теоретического) трет-бутилового эфира (S)-[1-(4-бензилоксифенил)-2-оксопирролидин-3-ил]карбаминовой кислоты в виде твердого
20 вещества белого цвета. МС: $m/e=383$ (M+H)⁺.

в) Гидрохлорид (S)-3-амино-1-(4-бензилоксифенил)пирролидин-2-она

Раствор 137 мг (0,36 ммоль) трет-бутилового эфира (S)-[1-(4-бензилоксифенил)-2-оксопирролидин-3-ил]карбаминовой кислоты в 2 мл диоксана обрабатывают 0,3 мл соляной
25 кислоты (37%). Раствор нагревают до температуры 45°C в течение 1 часа, что приводит к образованию суспензии белого цвета. Для получения конечного продукта реакционную смесь упаривают в вакууме и твердый остаток растирают с небольшим объемом метанола. После фильтрации и сушки получают 94 мг гидрохлорида (S)-3-амино-1-(4-бензилоксифенил)пирролидин-2-она (82% от теоретического) в виде твердого вещества белого цвета. МС: $m/e=283$ (M+H)⁺.

30 г) (S)-N-[1-(4-Бензилоксифенил)-2-оксопирролидин-3-ил]ацетамид

Раствор 40 мг (0,13 ммоль) гидрохлорида (S)-3-амино-1-(4-бензилоксифенил)пирролидин-2-она в 2 мл хлористого метилена обрабатывают 38 мкл (0,28 ммоль) триэтиламина и охлаждают до температуры 0°C. К полученному раствору
35 прибавляют 10 мкл (0,14 ммоль) ацетилхлорида и продолжают перемешивание при температуре 0°C в течение 30 минут. Для получения конечного продукта реакционную смесь обрабатывают 2 мл раствора гидроксида аммония, органическую фазу отделяют, после чего сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Полученный материал подвергают хроматографической очистке на силикагеле, используя смесь 95:5 хлористого
40 метилена и метанола в качестве элюента. Получают 31 мг (76% от теоретического) (S)-N-[1-(4-бензилоксифенил)-2-оксопирролидин-3-ил]ацетамида в виде твердого вещества белого цвета. МС: $m/e=325$ (M+H)⁺.

Пример 9: (S)-N-[1-(4-бензилоксифенил)-2-оксопирролидин-3-ил]метансульфонамид

Аналогично тому, как это описано в примере 8г), реакция гидрохлорида (S)-3-амино-1-(4-бензилоксифенил)пирролидин-2-она с метансульфохлоридом в присутствии
45 триэтиламина приводит к (S)-N-[1-(4-бензилоксифенил)-2-оксопирролидин-3-ил]метансульфонамиду в виде твердого вещества белого цвета. МС: $m/e=361$ (M+H)⁺.

Пример 10: (S)-N-[1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил]ацетамид

а) Аналогично тому, как это описано в примере 8а)-в), получают гидрохлорид (S)-3-амино-1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]пирролидин-2-она.
50

Конденсация (S)-(трет-бутоксикарбонил)метионина и 4-(3-фторбензилокси)фениламина [пример 3б)] в присутствии HBTU приводит к трет-бутиловому эфиру (S)-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенилкарбамоил]-3-метилсульфанилпропил}карбаминовой кислоты в

виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС: $m/e=449$ ($M+H$)⁺. Последующие метилирование и циклизация приводят к трет-бутиловому эфиру (S)-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}карбаминовой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. МС: $m/e=401$ ($M+H$)⁺. Расщепление трет-бутоксикарбонильной группы приводит к гидрохлориду (S)-3-амино-1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]пирролидин-2-она в виде твердого вещества белого цвета. МС: $m/e=301$ ($M+H$)⁺.

б) (S)-N-{1-[4-(3-Фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}ацетамид

Аналогично тому, как это описано в примере 8г), ацетилование гидрохлорида (S)-3-амино-1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]пирролидин-2-она приводит к указанному в заглавии соединению в виде твердого вещества белого цвета. МС: $m/e=343$ ($M+H$)⁺.

Пример 11: (R)-N-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}ацетамид.

(R)-N-{1-[4-(3-Фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}метансульфонамид,

(S)-N-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}метансульфонамид и метиловый эфир (S)-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}

карбаминовой кислоты

Аналогично тому, как это описано в примере 8г), ацилирование гидрохлорида (R)- или (S)-3-амино-1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]пирролидин-2-она [(R)-изомер получают аналогично (S)-изомеру, как это описано в примере 10а), исходя из (R)-(трет-бутоксикарбонил)метионина] приводит к следующим соединениям:

а) реакция гидрохлорида (R)-3-амино-1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]пирролидин-2-она с ацетилхлоридом приводит к (R)-N-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}ацетамиду в виде твердого вещества белого цвета, МС: $m/e=343$ ($M+H$)⁺;

б) реакция гидрохлорида (R)-3-амино-1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]пирролидин-2-она с метансульфохлоридом приводит к (R)-N-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}метансульфонамиду в виде твердого вещества белого цвета, МС: $m/e=377$ ($M+H$)⁺;

в) реакция гидрохлорида (S)-3-амино-1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]пирролидин-2-она с метансульфохлоридом приводит к (S)-N-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}метансульфонамиду в виде твердого вещества белого цвета, МС: $m/e=377$ ($M+H$)⁺;

г) реакция гидрохлорида (S)-3-амино-1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]пирролидин-2-она с метиловым эфиром хлормуравьиной кислоты приводит к метиловому эфиру (S)-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}карбаминовой кислоты в виде твердого вещества белого цвета, МС: $m/e=359$ ($M+H$)⁺.

Пример 12: (R)-N-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}формаид

Приготавливают при температуре 0°C смесь 188 мг (18 ммоль) уксусного ангидрида и 107 мг (23 ммоль) муравьиной кислоты, после этого нагревают при температуре 60°C в течение 2 часов. После охлаждения до КТ смесь разбавляют 1 мл тетрагидрофурана и прибавляют раствор 213 мг (7 ммоль) (R)-3-амино-1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]пирролидин-2-она в 2 мл хлористого метилена, заранее приготовленный из соответствующего гидрохлорида при обработке триэтиламином. После прибавления образуется белая суспензия, которую перемешивают в течение 1 часа при КТ. Для получения конечного продукта реакционную смесь обрабатывают хлористым метиленом и водой, затем органический слой отделяют, сушат над сульфатом натрия и упаривают. Получают 215 мг (92% от теоретического) (R)-N-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}формаида в виде твердого вещества белого цвета. МС: $m/e=329$ ($M+H$)⁺.

Пример 13: (S)-N-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}формаид

Аналогично тому, как это описано в примере 12, реакция (S)-3-амино-1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]пирролидин-2-она со смесью уксусного ангидрида и муравьиной кислоты приводит к указанному в заглавии соединению в виде твердого вещества белого цвета. МС: $m/e=329$ ($M+H$)⁺.

Пример 14: (R)-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}мочевина

Раствор 250 мг (0,7 ммоль) гидрохлорида (R)-3-амино-1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]пирролидин-2-она и 294 мг (2,2 ммоль) N-этилдиизопропиламина в 2 мл N,N-диметилформамида охлаждают до температуры 0°C и обрабатывают 267 мг (2,2 моль)

5 триметилизоцианата. Реакционной смеси дают нагреться до КТ и продолжают перемешивание в течение 2 дней. Для получения конечного продукта суспензию упаривают при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирают в воде, затем выделенное твердое вещество растирают второй раз в смеси этилацетата и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Оставшееся твердое вещество собирают на фильтровальной воронке, что приводит после сушки под высоким вакуумом к 155 мг (61% от теоретического) (R)-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил} мочевины в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/e=344 (M+H)⁺.

Пример 15: (S)-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}мочевина

Аналогично тому, как это описано в примере 14, реакция (S)-3-амино-1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]пирролидин-2-она с триметилизоцианатом приводит к указанному в заглавии соединению в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/e=344 (M+H)⁺.

Пример 16: (S)-N-{1-(S)-[4-(4-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}ацетамид а) трет-Бутиловый эфир (S)-[1-(4-гидроксифенил)-2-оксопирролидин-3-ил]карбаминовой кислоты

20 Аналогично тому, как это описано в примере 2б), гидрогенолиз трет-бутилового эфира (S)-[1-(4-бензилоксифенил)-2-оксопирролидин-3-ил]карбаминовой кислоты [пример 8б)] с использованием палладия на угле в качестве катализатора приводит с количественным выходом к указанному в заглавии соединению в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/e=291 (M-H)⁺.

25 б) трет-Бутиловый эфир (S)-{1-[4-(4-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}карбаминовой кислоты

Аналогично тому, как это описано в примере 2в), алкилирование трет-бутилового эфира (S)-[1-(4-гидроксифенил)-2-оксопирролидин-3-ил]карбаминовой кислоты 4-фторбензилбромидом в присутствии карбоната калия приводит к указанному в заглавии соединению в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/e=401 (M+H)⁺.

в) Гидрохлорид (S)-3-амино-1-[4-(4-фторбензилокси)фенил]пирролидин-2-она

Аналогично тому, как это описано в примере 8в), расщепление трет-бутоксикарбонильной группы трет-бутилового эфира (S)-{1-[4-(4-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}карбаминовой кислоты приводит к указанному в заглавии соединению в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/e=301 (M+H)⁺.

г) (S)-N-{1-(S)-[4-(4-Фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}ацетамид

Аналогично тому, как это описано в примере 8г), ацетилирование гидрохлорида (S)-3-амино-1-[4-(4-фторбензилокси)фенил]пирролидин-2-она приводит к указанному в заглавии соединению в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/e=343 (M+H)⁺.

Пример 17: (S)-N-{1-(S)-[4-(2,6-дифторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}ацетамид

а) трет-Бутиловый эфир (S)-{1-[4-(2,6-дифторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}карбаминовой кислоты

45 Аналогично тому, как это описано в примере 2в), алкилирование трет-бутилового эфира (S)-[1-(4-гидроксифенил)-2-оксопирролидин-3-ил]карбаминовой кислоты [пример 16а)] с помощью 2,6-дифторбензилбромида в присутствии карбоната калия приводит к указанному в заглавии соединению в виде твердого вещества белого цвета. МС: m/e=419 (M+H)⁺.

б) Гидрохлорид (S)-3-амино-1-[4-(2,6-дифторбензилокси)фенил]пирролидин-2-она

50 Аналогично тому, как это описано в примере 8в), расщепление трет-бутоксикарбонильной группы трет-бутилового эфира (S)-{1-[4-(2,6-дифторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}карбаминовой кислоты приводит к указанному в заглавии соединению в виде твердого вещества белого цвета.

в) (S)-N-{1-(S)-[4-(2,6-Дифторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}ацетамид
Аналогично тому, как это описано в примере 8г), ацетилирование гидрохлорида (S)-3-амино-1-[4-(2,6-дифторбензилокси)фенил]пирролидин-2-она приводит к указанному в заглавии соединению в виде твердого вещества белого цвета. МС: $m/e=361$ (M+H)⁺.

5 Пример 18: (S)-N-{1-[4-(3,4-дифторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}ацетамид
а) трет-Бутиловый эфир (S)-{1-[4-(3,4-дифторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил} карбаминовой кислоты

Аналогично тому, как это описано в примере 2в), алкилирование трет-бутилового эфира (S)-[1-(4-гидроксифенил)-2-оксопирролидин-3-ил]карбаминовой кислоты [пример 16а)] с
10 помощью 3,4-дифторбензилбромидом в присутствии карбоната калия приводит к указанному в заглавии соединению в виде твердого вещества белого цвета. МС: $m/e=419$ (M+H)⁺.

б) Гидрохлорид (S)-3-амино-1-[4-(3,4-дифторбензилокси)фенил]пирролидин-2-она
Аналогично тому, как это описано в примере 8в), расщепление трет-
бутоксикарбонильной группы трет-бутилового эфира (S)-{1-[4-(3,4-
15 дифторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}карбаминовой кислоты приводит к указанному в заглавии соединению в виде твердого вещества белого цвета. МС: $m/e=319$ (M+H)⁺.

в) (S)-N-{1-[4-(3,4-Дифторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил}ацетамид
Аналогично тому, как это описано в примере 8г), ацетилирование гидрохлорида (S)-3-
20 амино-1-[4-(3,4-дифторбензилокси)фенил]пирролидин-2-она приводит к указанному в заглавии соединению в виде твердого вещества белого цвета. МС: $m/e=361$ (M+H)⁺.

Пример А: таблетки

Таблетки следующего состава изготавливают общепринятым способом:

	мг/таблетка
25	Активный ингредиент 100
	Порошкообразная лактоза 95
	Белый кукурузный крахмал 35
	Поливинилпирролидон 8
	Натрийкарбоксиметилкрахмал 10
	Стеарат магния 2
30	Масса таблетки 250

Пример Б: таблетки

Таблетки следующего состава изготавливают общепринятым способом:

	мг/таблетка
35	Активный ингредиент 200
	Порошкообразная лактоза 100
	Белый кукурузный крахмал 64
	Поливинилпирролидон 12
	Натрийкарбоксиметилкрахмал 20
	Стеарат магния 4
	Масса таблетки 400

40 Пример В: капсулы

Изготавливают капсулы следующего состава:

	мг/капсула
45	Активный ингредиент 50
	Кристаллическая лактоза 60
	Микрокристаллическая целлюлоза 34
	Тальк 5
	Стеарат магния 1
	Масса содержимого капсулы 150

Активный ингредиент с подходящим размером частиц, кристаллическую лактозу и микрокристаллическую целлюлозу смешивают друг с другом до образования гомогенной
50 смеси, просеивают и затем смешивают с тальком и стеаратом магния. Полученной конечной смесью заполняют твердые желатиновые капсулы подходящего размера.

Пример Г: раствор для инъекций

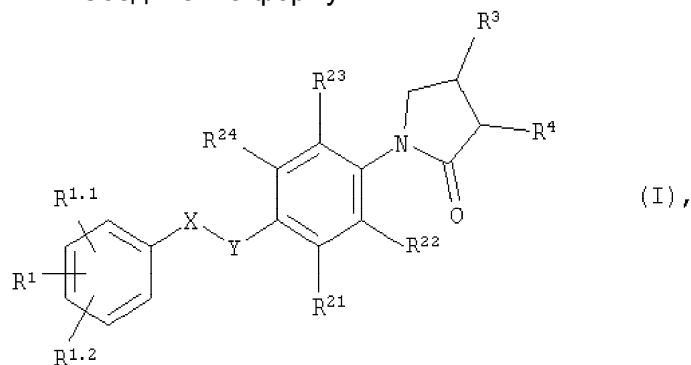
Раствор для инъекций может иметь следующий состав и приготавливается обычным способом:

Активное вещество	1,0 мг
-------------------	--------

1 н. HCl	20,0 мкл
Уксусная кислота	0,5 мг
NaCl	8,0 мг
Фенол	10,0 мг
1 н. NaOH	количество, требуемое для установления pH 5
H ₂ O	количество, требуемое для достижения объема 1 мл

Формула изобретения

1. Соединение формулы I



в котором X-Y обозначает -CH₂-O-;

R¹, R^{1.1} и R^{1.2} независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород, галоид, галоид(C₁-C₆)алкил;

R²¹, R²² и R²³ независимо друг от друга обозначают водород;

R²⁴ обозначает водород;

R³ обозначает водород;

R⁴ обозначает -CONHR⁵, -CN или -NHR⁶;

R⁵ обозначает водород или (C₁-C₃)алкил; и

R⁶ обозначает -CO-H, -CO-(C₁-C₆)алкил, -CO-NH₂ или -SO₂-(C₁-C₆)алкил; а также его индивидуальные изомеры и рацемические или нерацемические смеси.

2. Соединение по п.1, в котором R¹, R¹¹ и R¹² независимо друг от друга выбраны из группы, включающей водород, галоид, галоидметил.

3. Соединение по п.1, в котором R⁴ обозначает -CONHR⁵, где R⁵ обозначает водород или (C₁-C₃)алкил.

4. Соединение по п.1, в котором R⁴ обозначает -CN.

5. Соединение по п.1, в котором R⁴ обозначает -NHR⁶, где R⁶ обозначает -CO-H, -CO-(C₁-C₆)алкил, -CO-NH₂ или -SO₂-(C₁-C₆)алкил.

6. Соединение по п.1, в котором соединение обладает (S)-конфигурацией.

7. Соединение по п.1, в котором соединение обладает (R)-конфигурацией.

8. Соединение по п.1, в котором соединение выбрано из группы, включающей (RS)-1-(4-бензилоксифенил)-2-оксопирролидин-3-карбонитрил, метиламид (RS)-1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты, амид(RS)-1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты, амид (RS)-1-[4-(4-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты, метиламид (RS)-1-[4-(4-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты, амид (RS)-2-оксо-1-[4-(4-трифторметилбензилокси)фенил]пирролидин-3-карбоновой кислоты,

метиламид (RS)-2-оксо-1-[4-(4-трифторметилбензилокси)фенил]пирролидин-3-

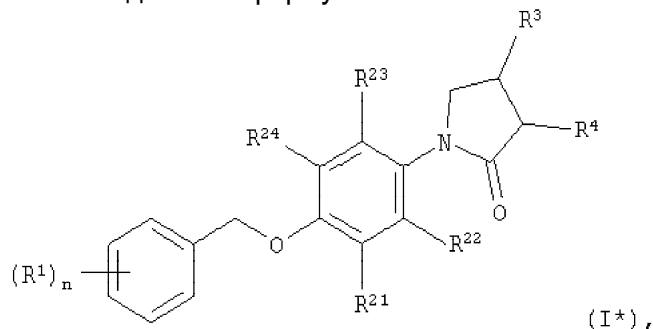
карбоновой кислоты,

(S)-N-[1-(4-бензилоксифенил)-2-оксопирролидин-3-ил]ацетамид,

(S)-N-[1-(4-бензилоксифенил)-2-оксопирролидин-3-ил]метансульфонамид,

(S)-N-[1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-ил]ацетамид,

(R)-N-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-окспирролидин-3-ил}ацетамид,
 (R)-N-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-окспирролидин-3-ил}-метансульфонамид,
 (S)-N-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-окспирролидин-3-ил}-метансульфонамид,
 (R)-N-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-окспирролидин-3-ил}формамид,
 (S)-N-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-окспирролидин-3-ил}формамид,
 (R)-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-окспирролидин-3-ил}мочевина,
 (S)-{1-[4-(3-фторбензилокси)фенил]-2-окспирролидин-3-ил}мочевина,
 (S)-N-{1-(5)-[4-(4-фторбензилокси)фенил]-2-окспирролидин-3-ил}ацетамид,
 (S)-N-{1-(5)-[4-(2,6-дифторбензилокси)фенил]-2-окспирролидин-3-ил}ацетамид и
 (S)-N-{1-[4-(3,4-дифторбензилокси)фенил]-2-окспирролидин-3-ил}ацетамид.
 9. Соединение формулы I* по п. 1



в котором R¹ обозначает галоид, галоид(C₁-C₆)алкил;
 R²¹, R²², R²³ и R²⁴ независимо друг от друга обозначают водород;
 R³ обозначает водород;
 R⁴ обозначает -CONHR⁵, -CN или -NHR⁶;
 R⁵ обозначает водород или (C₁-C₃)алкил;
 R⁶ обозначает -CO-(C₁-C₆)алкил или -SO₂-(C₁-C₆)алкил; и
 n принимает значения 0, 1, 2 или 3;

а также его индивидуальные изомеры и рацемические или нерацемические смеси.

10. Фармацевтическая композиция, ингибирующая моноаминоксидазу В, содержащая соединение по п. 1 или 9 и фармацевтически приемлемые наполнители.

11. Фармацевтическая композиция по п. 10, предназначенная для лечения и профилактики заболеваний посредством ингибирования моноаминоксидазы В.

12. Фармацевтическая композиция по п. 10, предназначенная для лечения и профилактики болезни Альцгеймера и старческого слабоумия.

13. Соединение по п. 1 или 9, а также его фармацевтически приемлемые соли, предназначенное для лечения или профилактики заболеваний посредством ингибирования моноаминоксидазы В.

14. Применение соединения по п. 1 или 9, а также его фармацевтически приемлемых солей, для производства лекарственных средств, предназначенных для лечения и профилактики заболеваний посредством ингибирования моноаминоксидазы В.

15. Применение по п. 14, в котором заболевание является болезнью Альцгеймера или старческим слабоумием.