



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006116890/04, 15.10.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.10.2004(30) Конвенционный приоритет:
17.10.2003 FR 0312143

(43) Дата публикации заявки: 27.11.2007

(45) Опубликовано: 20.04.2010 Бюл. № 11

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 99/45011 A, 10.09.1999. US 5254569,
19.10.1993. RU 2000128654 A, 20.09.2002.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 17.05.2006(86) Заявка РСТ:
FR 2004/002644 (15.10.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/037785 (28.04.2005)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

ДАРГАЗАНЛИ Жиад (FR),
ЭСТЕНН-БУТУ Женестье (FR),
МЕДЕСКО Флоранс (FR),
РАКОТОАРИСОА Натали (FR)

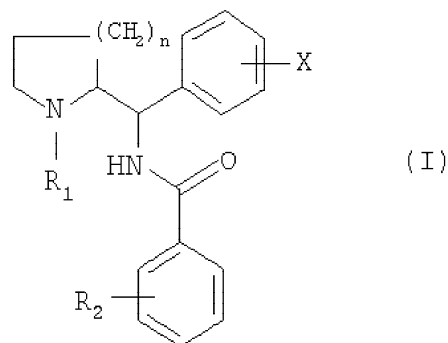
(73) Патентообладатель(и):

САНОФИ-АВЕНТИС (FR)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ N-[ФЕНИЛ(ПИРРОЛИДИН-2-ИЛ)МЕТИЛ]БЕНЗАМИДА И N-
[(АЗЕПАН-2-ИЛ)ФЕНИЛМЕТИЛ]БЕНЗАМИДА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ
ПРИМЕНЕНИЕ В ТЕРАПИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым
соединениям общей формулы (I);



где: n обозначает число 1 или 3; R₁
означает H, прямой или разветвленный (C₁-

С₇)алкил, (С₂-С₄)алкенил, (С₂-С₄)алкинил; Х означает Н, либо один или несколько заместителей, выбранных из атомов галогена и следующих групп: CF₃, прямой или разветвленный (С₁-С₆)алкил, (С₁-С₆)алкокси; R₂ означает Н, один или несколько заместителей, выбранных из атомов галогена, CF₃, прямые или разветвленные (С₁-С₆)алкилы, (С₁-С₆)алкокси, -NR₃R₄, -

SO₂NR₃R₄, -CONR₃R₄, где R₃ и R₄ каждый, независимо друг от друга, означают Н, прямой или разветвленный (С₁-С₆)алкил, в форме основания или аддитивной соли с кислотой. Соединения I являются ингибиторами переносчиков глицина glyt 1 и/или glyt 2, что позволяет использовать их в приготовлении фармацевтической композиции и лекарственного средства. 1 табл.

RU 2 3 8 6 6 1 4 C 2

RU 2 3 8 6 6 1 4 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 207/09 (2006.01)*C07D 223/06* (2006.01)*A61K 31/40* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006116890/04, 15.10.2004**(24) Effective date for property rights:
15.10.2004(30) Priority:
17.10.2003 FR 0312143(43) Application published: **27.11.2007**(45) Date of publication: **20.04.2010 Bull. 11**(85) Commencement of national phase: **17.05.2006**(86) PCT application:
FR 2004/002644 (15.10.2004)(87) PCT publication:
WO 2005/037785 (28.04.2005)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**DARGAZANLI Zhiad (FR),
EhSTENN-BUTU Zhenev'ev (FR),
MEDESKO Florans (FR),
RAKOTOARISOA Natali (FR)**

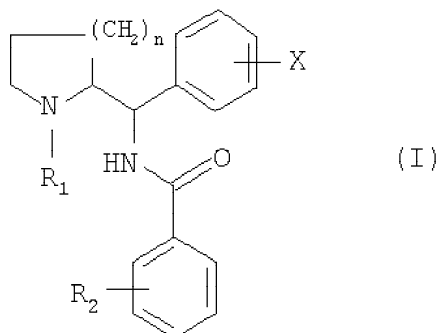
(73) Proprietor(s):

SANOFI-AVENTIS (FR)**(54) DERIVATIVES OF N-[PHENYL(PYRROLIDIN-2-YL)METHYL]BENZAMIDE AND N-[(AZEPAN-2-YL)PHENYLMETHYL]BENZAMIDE, METHOD OF OBTAINING SAID COMPOUNDS AND USE THEREOF IN THERAPY**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to novel compounds of general formula (I):

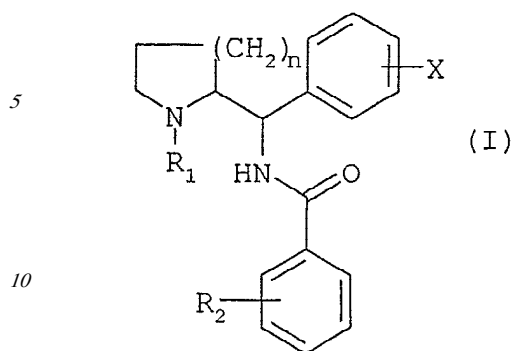
where: n equals 1 or 3; R₁ denotes H, straight or

branched (C₁-C₇)alkyl, (C₂-C₄)alkenyl, (C₂-C₄)alkynyl; X denotes H, either one or more substitutes selected from halogen atoms and the following groups: CF₃, straight or branched (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy; R₂ denotes H, one or more substitutes selected from halogen atoms, CF₃, straight or branched (C₁-C₆)alkyls, (C₁-C₆)alkoxy, -NR₃R₄, -SO₂NR₃R₄, -CONR₃R₄, where R₃ and R₄ each independently denotes H, straight or branched (C₁-C₆)alkyl, in form of a base or additive salt with an acid.

EFFECT: formula I compounds are inhibitors of glycine glyt 1 and/or glyt 2 carriers, which enables their use in preparing a pharmaceutical composition and a medicinal agent.

1 tbl, 7 ex

Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I):



15 в которой:

n обозначает число 1 или 3,

R₁ обозначает либо атом водорода, либо прямую или разветвленную группу (C₁-C₇)алкил, возможно замещенную одним или несколькими атомами фтора, либо группу (C₃-C₇)циклоалкил, либо группу (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₃)алкил, либо группу фенил(C₁-C₃)алкил, возможно замещенную одной или двумя метоксигруппами, либо группу (C₂-C₄)алкенил, либо группу (C₂-C₄)алкинил,

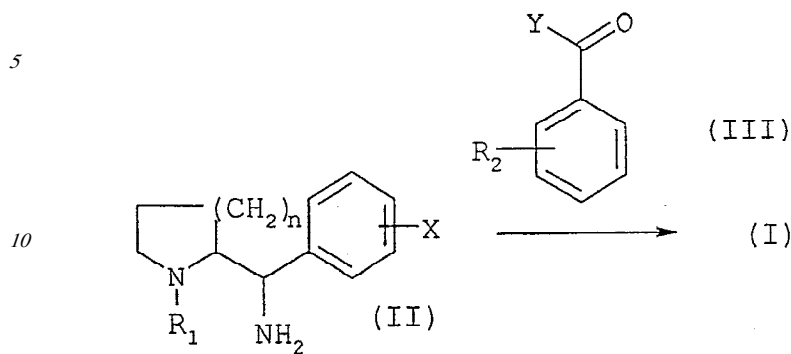
X обозначает либо атом водорода, либо один или несколько заместителей, выбранных из атомов галогена и групп: трифторметил, прямые или разветвленные (C₁-C₆)алкилы и (C₁-C₆)алкоксилы,

R₂ обозначает либо атом водорода, либо один или несколько заместителей, выбранных из атомов галогена и групп: трифторметил, прямые или разветвленные (C₁-C₆)алкилы, (C₁-C₆)алкоксилы, (C₃-C₇)циклоалкилы, фенил, циано, ацетил, бензоил, S(C₁-C₆)алкилы, (C₁-C₆)алкилсульфонилы, карбокси и (C₁-C₆)алкоксикарбонилы, либо группу общей формулы NR₃R₄, SO₂NR₃R₄ или CONR₃R₄, в которых R₃ и R₄ каждый, независимо друг от друга, обозначают атом водорода или прямую или разветвленную группу (C₁-C₆)алкил или группу (C₃-C₇)циклоалкил, или образуют вместе с атомом азота, с которым они соединены, цикл пирролидина, пиперидина или морфолина.

Соединения общей формулы (I) могут существовать в форме рацематов treo-(1R,2R; 1S,2S) или эритро-конфигурации (1S,2R; 1R,2S) или в форме энантиомеров; они могут существовать в форме свободных оснований или аддитивных солей с кислотами.

Соединения, имеющие структуру, аналогичную структуре соединений согласно изобретению, описаны в патенте США 5254569 в качестве анальгетических, диуретических, антиконвульсивных, анестезирующих, седативных, церебропротекторных средств благодаря участию в механизме воздействия на опиатные рецепторы. Соединения согласно изобретению обладают конкретной активностью - они являются специфическими ингибиторами переносчиков глицина glyt 1 и/или glyt 2.

Соединения общей формулы (I), в которой R₁ не является атомом водорода, могут быть получены способом, представленным на нижеследующей схеме 1.



Осуществляют реакцию сочетания диамина общей формулы (II), имеющего относительную конфигурацию трео- или эритро- или их смесь, в которой R₁ и X имеют значения, описанные выше (при условии, что R₁ не является атомом водорода), с активированной кислотой или с хлорангидридом кислоты общей формулы (III), в которой Y обозначает нуклеофобную группу, такую как атом галогена, и R₂ имеет значения, описанные выше, с использованием методов, известных специалисту.

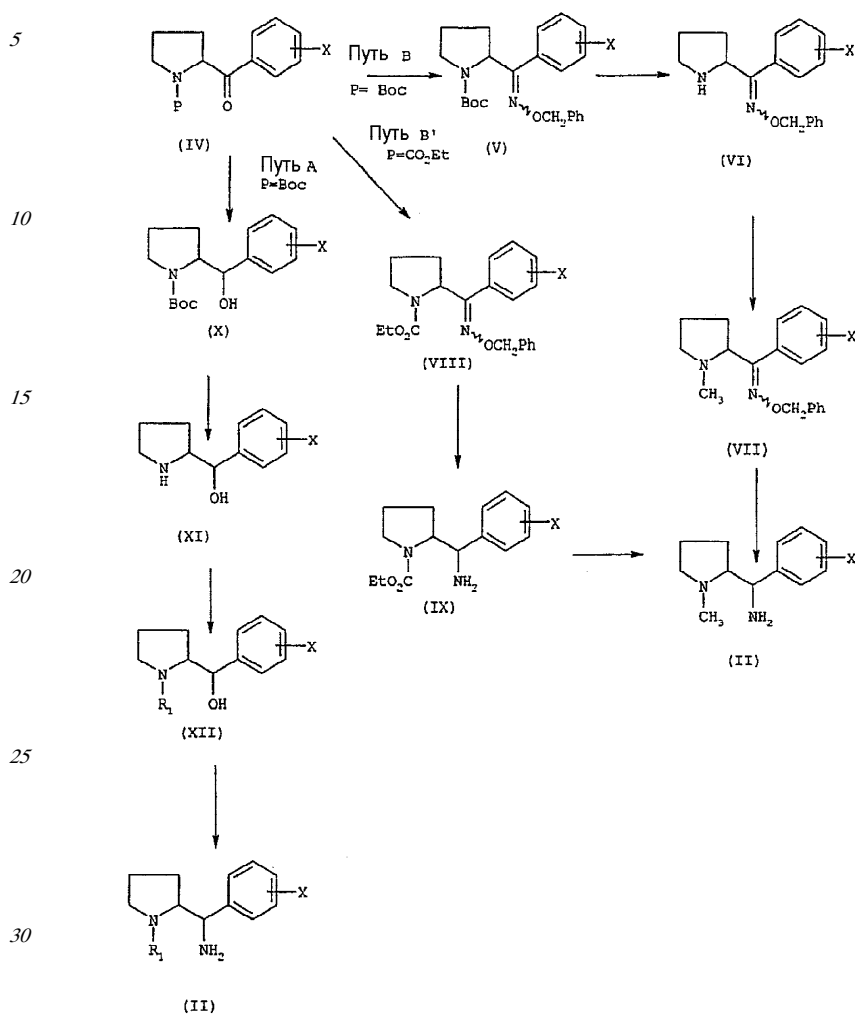
Чистые формы эритро- или трео-соединений общей формулы (I) могут быть получены любым методом, известным специалисту, например выделением с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Если n=1, R₁ отличается от атома водорода и X имеет значения, указанные выше, то диамин общей формулы (II) с относительной конфигурацией трео- или эритро- или в виде их смеси может быть получен способом, представленным на схеме 2, путь А.

Можно восстановить кетон формулы (IV), в которой Р обозначает группу Вос, до спирта (X) в виде смеси эритро/трео, в которой соотношение форм зависит от природы используемого гидрида, в соответствии со способом, описанным в *J.Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1986, 412-413. Затем защитную группу удаляют согласно классическим методам в присутствии смеси дихлорметана и трифторуксусной кислоты. Таким образом, получают аминспирт формулы (XI), который затем подвергают N-алкилированию с помощью галогенпроизводного формулы R₁Z и основания типа карбоната калия, с получением функционализированного аминспирта общей формулы (XII).

И, наконец, диамин формулы (II) получают в классических условиях Мицунобу в соответствии с методом, описанным в *Bull. Chem. Belg.* (106), 1997, 77-84, в присутствии азотистоводородной кислоты и трифенилфосфина.

Схема 2



Если $n=1$, $R_1=CH_3$ и X имеет значения, указанные выше, диамин общей формулы (II) конфигурации treo- или эритро-, или в виде их смеси, может быть получен также согласно путям В и В', представленным на схеме 2 и в соответствии со схемой 3.

Согласно пути В кетон формулы (IV), в которой X имеет указанные выше значения, подвергают взаимодействию с бензилгидроксиламином в форме гидрохлорида при нагревании пиридина с обратным холодильником для получения смеси оксима формулы (V), у которого снимают защитную группу трифторуксусной кислотой для получения свободного амина формулы (VI).

Метилирование пирролидина осуществляют классическим способом при нагревании формальдегида и муравьиной кислоты с обратным холодильником и получают соединение формулы (VII). И, наконец, каталитическое гидрирование палладием на угле этого соединения в спиртовом растворителе в присутствии водной хлористоводородной кислоты приводит к получению диамина общей формулы (II).

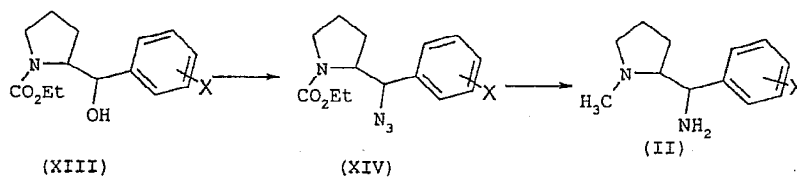
Согласно пути В' кетон общей формулы (IV), где Р обозначает CO_2Et и X имеет указанные выше значения, подвергают взаимодействию с гидрохлоридом бензилгидроксиламина при нагревании этанола с обратным холодильником для получения смеси оксимов формулы (VIII), которые подвергают каталитическому гидрированию палладием на угле в спиртовом растворителе в присутствии водной

хлористо-водородной кислоты для получения карбамата формулы (IX).

Восстановление карбамата формулы (IX) двойным гидридом алюминия и лития при нагревании растворителя, такого как эфир, с обратным холодильником приводит к получению диамина общей формулы (II).

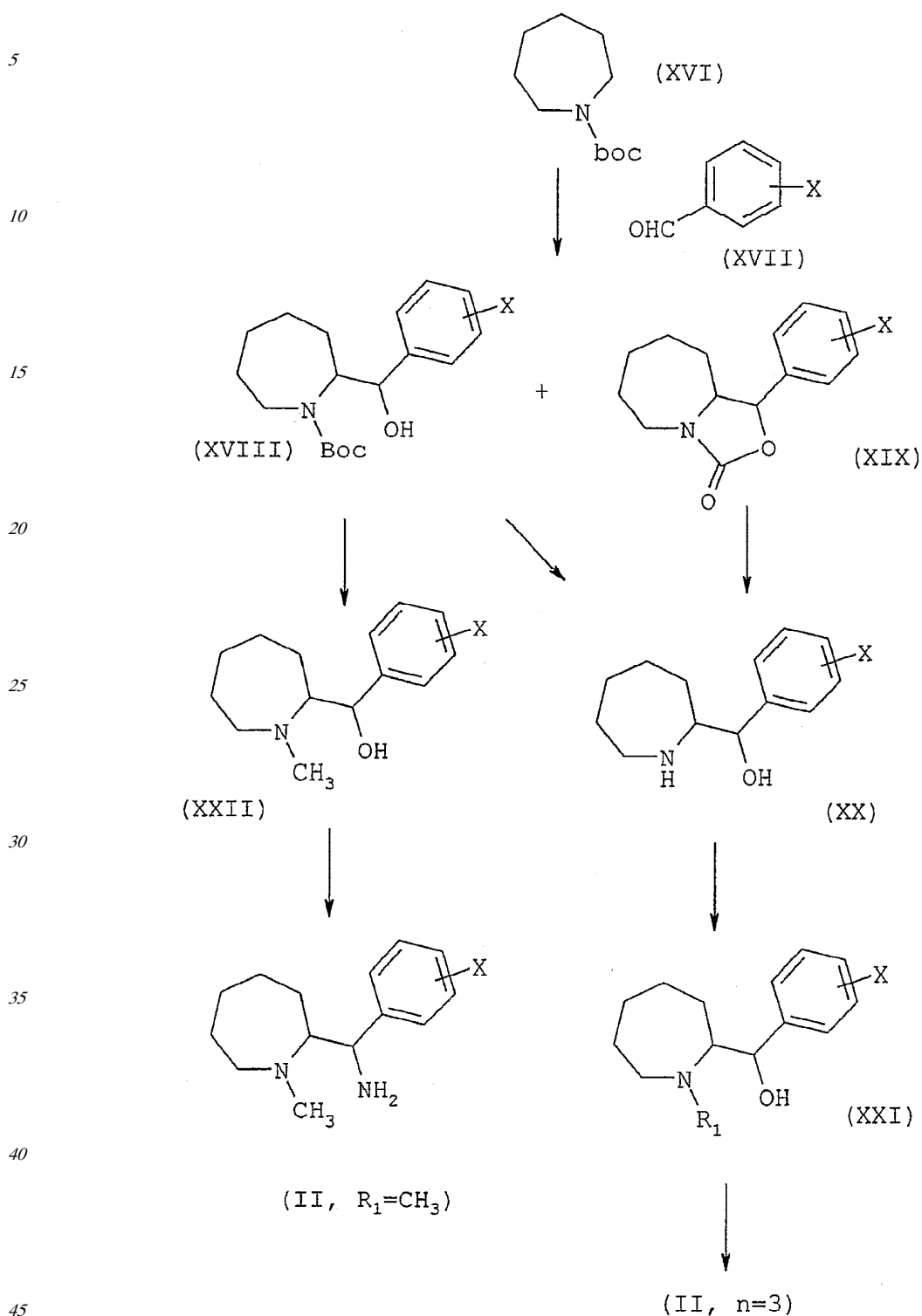
В соответствии со схемой 3 аминокспирт формулы (XIII) превращают в азид формулы (XIV) в классически условиях Мицунобу согласно методу, описанному в *J. Org. Chem.* (64), 1999, 6106-6111. Восстановление азидокарбамата формулы (XIV) двойным гидридом алюминия и лития при нагревании растворителя, такого как тетрагидрофуран, с обратным холодильником, приводит к получению смеси диаминов общей формулы (II).

Схема 3



Диамин общей формулы (II) относительной конфигурации трео- или эритро-, в которой R₁ не является атомом водорода и n=3, может быть получен способом, представленным ниже на схеме 4.

Схема 4



50 Осуществляют реакцию образования альфа-литийпроизводного азепана общей формулы (XVI), в которой Boc обозначает группу 1,1-диметилэтоксикарбонил, с помощью втор-бутиллития в присутствии TMEDA (N,N,N',N'-тетрамethylэтилендиамин) в эфирном растворителе, таком как диэтиловый эфир, при -78°C , и полученный *in situ* литийамин подвергают взаимодействию с

бензальдегидом общей формулы (XVII) в соответствии с методом, описанным в *J. Org. Chem.*, (58), 5, 1993, 1109-1117. В результате получают смесь, содержащую спирт общей формулы (XVIII) конфигурации эритро- и циклический карбамат общей формулы (XIX) конфигурации трео-. Карбамат общей формулы (XVIII) конфигурации эритро- может быть затем восстановлен до эритро-*N*-метиламиноспирта общей формулы (XXII) воздействуя смешанным гидридом, таким как двойной гидрид алюминия и лития, в эфирном растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре от температуры окружающей среды до температуры кипения с обратным холодильником. Затем превращают эритро-спирт общей формулы (XXII) в промежуточное эритро-соединение общей формулы (II), в которой R_1 обозначает группу метил, в два этапа: сначала превращают спиртовую группу в нуклеофобную группу, например, в метансульфонатную, под действием мезилхлорида в хлорированном растворителе, таком как дихлорметан, и в присутствии основания, такого как триэтиламин, при температуре от 0°C до температуры окружающей среды, затем нуклеофобную группу подвергают взаимодействию с жидким аммиаком при -50°C в спирте, таком как этанол, в закрытой среде, такой как автоклав, при температуре от -50°C до температуры окружающей среды. Можно также удалить защитную группу с карбамата общей формулы (XVIII) эритро-конфигурации действием сильного основания, такого как водный раствор гидроксида калия в спирте, таком как метанол, для получения соответствующего аминоспирта общей формулы (XX). В тех же условиях гидролиза циклический карбамат трео- общей формулы (XIX) приводит к образованию аминоспирта трео- общей формулы (XX).

Затем осуществляют *N*-алкилирование при помощи галогенпроизводного формулы R_1Z , в которой R_1 имеет значения, указанные выше, но не является атомом водорода, и Z обозначает атом галогена, в присутствии основания, такого как карбонат калия, в полярном растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид, при температуре от комнатной до 100°C для получения алкилпроизводного общей формулы (XXI). Обработывают затем полученное соединение так, как описано в отношении спирта общей формулы (XXII).

Соединения общей формулы (I), в которой R_1 обозначает атом водорода, могут быть получены исходя из соединения общей формулы (I), в которой R_1 обозначает фенилметильную группу, возможно, замещенную, и путем удаления защитной группы с атома азота пиперидинового цикла, например, окисляющим агентом или кислотой Льюиса, такой как трибромид бора, или гидрогенолизом; либо алкенильную группу, предпочтительно, аллильную, с последующим удалением защитной группы комплексом Pd^0 для получения соединения общей формулы (I), в которой R_1 обозначает атом водорода.

Кроме того, хиральные соединения общей формулы (I) могут быть также получены либо разделением рацемических соединений путем высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) на хиральной колонке, либо исходя из хирального амина, получаемого либо расщеплением рацемического амина общей формулы (II) с использованием хиральной кислоты, такой как винная кислота, камфорсульфоновая кислота, дибензоилвинная кислота, *N*-ацетиллейциновая кислота, путем фракционной и предпочтительной перекристаллизации диастереоизомерной соли из растворителя спиртового типа, либо путем хирального синтеза согласно пути В' или А, исходя из хирального кетона общей формулы (IV) схемы 2, либо их хирального спирта общей формулы (XIII) схемы 3.

Рацемический кетон общей формулы (IV) может быть получен по методу,

описанному в *Tetrahedron Lett.*, (38) (5), 1997, 783-786; *Tetrahedron*, (59), 2003, 1083-1094. Хиральный кетон общей формулы (IV) или хиральные спирты общих формул (X) или (XIII) могут быть получены методом, описанным в международной заявке WO 03004468 и в *J.Chem.Soc. Perkin Trans I*, 1987, 1465-1471. Пергидроазепин общей формулы (XVI) может быть получен по методу, описанному в *J.Org.Chem.* (58), 5, 1993, 1109-1117.

Нижеследующие примеры иллюстрируют получение некоторых соединений согласно изобретению. Элементные микроанализы, ИК- и ЯМР-спектры, а также ВЭЖХ на хиральной колонке подтверждают структуру и энантиометрическую чистоту полученных соединений.

Номера, указанные в скобках в названиях примеров, соответствуют номерам первой колонки таблицы, приведенной ниже.

В названиях соединений тире “-“ входит в состав слова, а тире “_” используется только для переноса в конце строки; его следует удалить, если перенос отсутствует, и не заменять ни обычным тире, ни пропуском.

Пример 1(Соединение № 1)

Гидрохлорид трео-2-хлор-*N*[(1-метилпирролидин-2-ил)фенилметил]-3-трифторметилбензамида 1:1

1.1. Трет-бутил-2-[[[(бензилокси)имино](фенил)метил]пирролидин-1-карбоксилат

В колбу, емкостью 1000 мл, снабженную магнитной мешалкой, вводят 8,8 г (31,36 ммоль) трет-бутил-2-бензоилпирролидин-1-карбоксилата и 5,6 г (35,15 ммоль) гидрохлорида бензилгидроксиламина, растворенного в 100 мл абсолютного этанола, и 35 мл 1М раствора щелочи натрия и нагревают с обратным холодильником в течение 16 часов.

После испарения досуха реакционной среды при пониженном давлении остаток разбавляют водой и дихлорметаном, отделяют водную фазу и экстрагируют дихлорметаном. После промывки объединенных органических фаз, сушки над сульфатом натрия и испарения растворителя при пониженном давлении остаток очищают путем хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью этилацетата с циклогексаном.

Получают 8 г продукта в виде масла.

1.2. Фенил(пирролидин-2-ил)метанон-О-бензилоксим

В колбу емкостью 500 мл, снабженную магнитной мешалкой, вводят 8 г (20 ммоль) трет-бутил-2-[[[(бензилокси)имино](фенил)метил]пирролидин-1-карбоксилата, растворенного в 400 мл смеси 30%-ой трифторуксусной кислоты в дихлорметане, и перемешивают смесь 4 часа при температуре окружающей среды. После выпаривания досуха реакционной среды при пониженном давлении остаток разбавляют гидратом окиси аммония и дихлорметаном, отделяют водную фазу и экстрагируют ее дихлорметаном. После промывки объединенных органических фаз, сушки над сульфатом натрия и испарения растворителя при пониженном давлении остаток очищают путем хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью дихлорметана с метанолом.

Получают 4 г продукта.

1.3. (1-Метилпирролидин-2-ил)(фенил)метанон-О-бензилоксим

В колбу емкостью 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, вводят 1,2 г (4,28 ммоль) фенил(пирролидин-2-ил)метанон-О-бензилоксима в 4 мл смеси (1/1) муравьиной кислоты с 37%-ым водным раствором формальдегида и нагревают с обратным холодильником в течение 16 часов.

После выпаривания досуха реакционной среды при пониженном давлении остаток разбавляют гидратом окиси аммония и дихлорметаном, отделяют водную фазу и экстрагируют ее дихлорметаном. После промывки объединенных органических фаз, сушки над сульфатом натрия и испарения растворителя при пониженном давлении

остаток очищают путем хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью дихлорметана с метанолом.

Получают 1,05 г продукта.

1.4. [(1-Метилпирролидин-2-ил)(фенил)метил]амин

В стеклянную колбу Парра в атмосфере азота помещают 1,05 г (3,56 ммоль) (1-метилпирролидин-2-ил)(фенил)метанон-О-бензилоксима, растворенного в смеси 20 мл этанола с 10 мл 1N хлористо-водородной кислоты, и вводят на кончике шпателя 10%-ый палладий на угле. Реактивы помещают в атмосферу водорода и перемешивают их в течение 8 часов.

После фильтрации катализатора и выпаривания фильтрата при пониженном давлении остаток разбавляют гидратом окиси аммония и дихлорметаном, отделяют водную фазу и экстрагируют ее дихлорметаном. После промывки объединенных органических фаз, сушки над сульфатом натрия и испарения растворителя при пониженном давлении получают 0,54 г продукта в виде масла, которое используют неочищенным на следующей стадии.

1.5. Гидрохлорид трео-2-хлор-*N*-[(1-метилпирролидин-2-ил)фенилметил]-3-трифторметилбензамида 1:1

В колбу емкостью 100 мл помещают в атмосфере азота при 0°C 0,54 г (2,84 ммоль) [(1-метилпирролидин-2-ил)(фенил)метил]амин и 0,41 г карбоната калия, растворенного в 7 мл дихлорметана. Добавляют раствор 0,72 г (2,97 ммоль) хлорангидрида 2-хлор-3-трифторметилбензойной кислоты, растворенной в 3 мл дихлорметана, и оставляют на 16 часов при комнатной температуре.

Разбавляют реакционную смесь водой и дихлорметаном, отделяют водную фазу и экстрагируют ее дихлорметаном. После промывки объединенных органических фаз, сушки над сульфатом натрия и испарения растворителя при пониженном давлении остаток очищают путем хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью дихлорметана с метанолом.

Получают таким образом 110 мг трео-2-хлор-*N*-[(1-метилпирролидин-2-ил)фенилметил]-3-трифторметилбензамида. Растворяют полученное соединение в нескольких мл пропан-2-ола, добавляют 6 мл 0,1N раствора хлористо-водородной кислоты в пропан-2-оле и концентрируют смесь при пониженном давлении для уменьшения объема растворителя. После растирания смеси получают окончательно 0,10 г гидрохлорида в виде твердого продукта.

Т.плавления: 96-110°C.

Пример 2 (Соединение № 2)

Гидрохлорид трео-4-амино-3,5-дихлор-*N*-[(1-метилпирролидин-2-ил)фенилметил]бензамида 1:1

В колбу емкостью 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, вводят 0,975 г (4,73 ммоль) 4-амино-3,5-дихлорбензойной кислоты, 0,639 г (4,73 ммоль) гидроксибензотриазола, 0,906 г (4,73 ммоль) гидрохлорида 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида, растворенного в 50 мл дихлорметана. Оставляют смесь в течение 30 минут при комнатной температуре и добавляют 0,9 г (4,73 ммоль) [(1-метилпирролидин-2-ил)фенилметил]амин, растворенного в 20 мл дихлорметана, и оставляют при температуре окружающей среды в течение ночи.

После гидролиза водой и разбавления дихлорметаном отделяют водную фазу и экстрагируют ее дихлорметаном. После промывки объединенных органических фаз, сушки над сульфатом натрия и испарения растворителя при пониженном давлении остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью

дихлорметана с метанолом.

Получают 0,19 г маслянистого продукта.

Растворяют полученный продукт в нескольких мл пропан-2-ола, добавляют 20 мл 0,1N раствора хлористо-водородной кислоты в пропан-2-оле и концентрируют смесь при пониженном давлении для уменьшения объема растворителя. После растирания смеси получают окончательно 0,19 г гидрохлорида в виде твердого продукта.

Т.плавления: 155-162°C.

Пример 3 (Соединение № 3)

Трео-*N*[(1-аллилпирролидин-2-ил)фенилметил]-2-хлор-3-трифторметилбензамид 1:1

3.1. Трет-бутил-эритро-2-[гидрокси(фенилметил)]пирролидин-1-карбоксилат

В трехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, вводят при -70°C в атмосфере азота 3 г (10,89 ммоль) трет-бутил-2-бензоилпирролидин-1-карбоксилата, растворенного в 110 мл тетрагидрофурана. Прикапывают 29 мл (43,58 ммоль) 1,5M раствора гидрида диизобутилалюминия в толуоле. Оставляют смесь на 2 часа при -70°C и поднимают температуру до -20°C. Затем осторожно гидролизуют при помощи 50 мл метанола.

После выпаривания реакционной смеси при пониженном давлении остаток разбавляют 1N хлористо-водородной кислотой и дихлорметаном, отделяют водную фазу и экстрагируют ее дихлорметаном. После промывки объединенных органических фаз, сушки над сульфатом натрия и испарения растворителя при пониженном давлении получают 2,8 г смеси, содержащей главным образом диастереоизомер трет-бутил-эритро-2-[гидрокси(фенилметил)]пирролидин-1-карбоксилат, который используют неочищенным на следующей стадии.

3.2. Трифторацетат эритро-фенил(пирролидин-2-ил)метанола

В колбу емкостью 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещают 5 г (21,99 ммоль) трет-бутил-эритро-2-[гидрокси(фенилметил)]пирролидин-1-карбоксилата, растворенного в смеси 75 мл дихлорметана с 30 мл трифторуксусной кислоты, и смесь перемешивают. Оставляют на 2 часа при температуре окружающей среды.

Испаряют реакционную смесь при пониженной температуре. Получают 5 г смеси, содержащей трифторацетат эритро-фенил-(пирролидин-2-ил)метанола, который используют неочищенным на следующей стадии.

3.3. Эритро-(1-аллилпирролидинил-2-ил)фенилметанол

В колбу емкостью 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещают 5 г (17,16 ммоль) трифторацетата эритро-фенил(пирролидин-2-ил)метанола, 5,9 г (43 ммоль) карбоната калия и 1,8 мл (20,6 ммоль) аллилбромид, растворенного в 50 мл ацетонитрила, и перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов.

После выпаривания досуха реакционной среды при пониженном давлении остаток разбавляют гидратом окиси аммония и дихлорметаном, отделяют водную фазу и экстрагируют ее дихлорметаном. После промывки объединенных органических фаз, сушки над сульфатом натрия и испарения растворителя при пониженном давлении, очищают остаток хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью дихлорметана с метанолом.

Получают 1,1 г смеси, содержащей эритро-(1-аллилпирролидин-2-ил)фенилметанол.

3.4. Эритро-[(1-аллилпирролидин-2-ил)фенилметил]амин

В трехгорлую колбу емкостью 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, вводят в атмосфере азота 1,1 г (5,06 ммоль) эритро-(1-аллилпирролидин-2-ил)фенилметанола и 1,6 г (6,07 ммоль) трифенилфосфина, растворенного в 15 мл тетрагидрофурана.

Добавляют 6 мл 1М раствора азотисто-водородной кислоты (6 ммоль) в бензоле. К этому раствору прикапывают раствор 1,09 мл (0,56 ммоль) диизопропилкарбодиимида в 10 мл тетрагидрофурана. Нагревают при 40°C в течение 16 часов, затем добавляют 1,3 г (5,06 ммоль) трифенилфосфина, перемешивают в течение 30 минут, затем добавляют 0,6 мл воды и продолжают перемешивание в течение 6 часов.

Гидролизуют 1N хлористо-водородной кислотой и разбавляют хлороформом. Подщелачивают водную фазу гидратом окиси аммония и экстрагируют несколько раз хлороформом. После промывки объединенных органических фаз, сушки над сульфатом натрия и испарения растворителя при пониженном давлении, получают 1 г масла оранжевого цвета, содержащего трео-[(1-аллилпирролидин-2-ил)фенилметил]амин, который используют неочищенным на следующей стадии.

3.5. Трео-N-[(1-аллилпирролидин-2-ил)фенилметил]-2-хлор-3-трифторметилбензамид

Работают в соответствии со способом, описанным в примере 1.5, используя в качестве исходных 1 г (4,62 ммоль) трео-[(1-аллилпирролидин-2-ил)фенилметил]амин, 1,13 г (4,62 ммоль) хлорангидрида 2-хлор-3-трифторметилбензойной кислоты и 0,64 г (4,62 ммоль) карбоната калия, и получают 20 мг масла, которое кристаллизуется.

Т. плавления: 117-123°C.

Пример 4 (Соединение № 4)

Гидрохлорид 3-(аминосulфонил)-4-хлор-N-[(S)-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]фенилметил]бензамида 1:1

4.1. Этил-2-[(бензилокси)имино]фенилметилпирролидин-1-карбоксилат

В колбу емкостью 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, вводят 1,36 г (5,5 ммоль) этил-2-бензоилпирролидин-1-карбоксилата, растворенного в 30 мл этанола, и добавляют 1,75 г (10,96 ммоль) гидрохлорида бензилгидроксиламина, и нагревают смесь с обратным холодильником в течение 12 часов.

После испарения растворителя при пониженном давлении остаток поглощают этилацетатом и промывают органическую фазу насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом натрия и испаряют при пониженном давлении.

Получают 1,95 г желтого масла, которое очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью этилацетата с циклогексаном.

Получают 1,56 г продукта.

4.2. Этил-(S)-2-[(S)-амино(фенил)метил]пирролидин-1-карбоксилат и этил-[фенил(пирролидин-2-ил)метил]карбамат

В стеклянную колбу Парра емкостью 250 мл вводят 1,56 г (4,43 ммоль) этил-2-[(бензилокси)имино]фенилметилпирролидин-1-карбоксилата в 40 мл этанола и 8 мл 1N хлористо-водородной кислоты, добавляют 0,15 г 10%-го палладия на угле и помещают смесь в атмосферу водорода в течение 7 часов.

После фильтрации катализатора и выпаривания фильтрата при пониженном давлении остаток разбавляют гидратом окиси аммония и дихлорметаном, отделяют водную фазу и экстрагируют ее дихлорметаном. После промывки объединенных органических фаз, сушки над сульфатом натрия и испарения растворителя при пониженном давлении получают 1 г смеси, содержащей этил-(S)-2-[(S)-амино(фенил)метил]пирролидин-1-карбоксилат и этил-[фенил(пирролидин-2-ил)метил]

карбамат, которую используют неочищенной на следующей стадии.

4.3. [(S)-[(2S)-(1-метилпирролидин-2-ил)]фенилметил]амин

В колбу емкостью 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, в атмосфере азота вводят при 0°C 1 г (4 ммоль) смеси, содержащей этил-(S)-2-[(S)амино(фенил)метил]пирролидин-1-карбоксилат и этил-[фенил(пирролидин-2-ил)метил]карбамат, растворенной в 20 мл безводного эфира. Добавляют порциями 0,8 г (21 ммоль) двойного гидроксида алюминия и лития и нагревают с обратным холодильником в течение 5 часов.

После охлаждения смесь последовательно обрабатывают 0,8 мл воды, 0,8 мл 15%-го раствора гидроксида натрия и 2,4 мл воды.

После фильтрации на Celite® фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток (0,7 г) очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью дихлорметана, метанола и гидроксида аммония. Получают 0,12 г продукта в виде масла желтого цвета.

4.4. Гидрохлорид 3-(аминосульфонил)-4-хлор-N-[(S)-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]фенилметил]бензамида 1:1

Работают согласно способу, описанному в примере 2, но исходят из 0,12 г (0,63 ммоль) [(S)-[(2S)-(1-метилпирролидин-2-ил)]фенилметил]амин, 0,12 г (0,63 ммоль) гидрохлорида 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида, 0,085 г (0,63 ммоль) гидроксибензотриазола и 0,14 г (0,63 ммоль) 4-хлор-3-сульфонилбензойной кислоты, и получают после обработки и очистки хроматографией на силикагеле при градиенте дихлорметана и метанола, 0,12 г 3-(аминосульфонил)-4-хлор-N-[(S)-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]фенилметил]бензамида.

Растворяют полученное соединение в нескольких мл пропан-2-ола, добавляют 20 мл 0,1N раствора хлористо-водородной кислоты в пропан-2-оле и концентрируют смесь при пониженном давлении для снижения объема растворителя. После растирания получают 0,09 г гидрохлорида в виде твердого белого вещества.

Т. плавления: 165-170°C.

Пример 5 (Соединение № 5)

Гидрохлорид эритро-4-амино-3-хлор-N-[(1-метилпирролидин-2-ил)фенилметил]-5-трифторметилбензамида 1:1

5.1. Этил-эритро-[азидо(фенил)метил]пирролидин-1-карбоксилат

В колбу емкостью 500 мл, снабженную магнитной мешалкой, вводят при 0°C в атмосфере аргона 2,9 г (11,6 ммоль) этил-трео-[гидрокси(фенил)метил]пирролидин-1-карбоксилата, растворенного в 150 мл тетрагидрофурана. Добавляют 4,57 г (17,4 ммоль) трифенилфосфина и 35 ммоль раствора гидразоевой кислоты в толуоле. Прикапывают 2,74 мл (17,4 ммоль) этил-азидодикарбоксилата, и смесь оставляют перемешиваться в течение 24 часов.

Добавляют 1N раствор гидроксида натрия и обрабатывают полученную смесь этилацетатом. Сушат над сульфатом натрия и выпаривают при пониженном давлении. Получают 10 г остатка, который очищают хроматографией на силикагеле при градиенте циклогексана и этилацетата. Получают 1,17 г этил-эритро-[азидо(фенил)метил]пирролидин-1-карбоксилата.

5.2. Эритро-[(1-метилпирролидин-2-ил)фенилметил]амин

В трехгорлую колбу емкостью 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, вводят в атмосфере аргона 0,8 г (21,32 ммоль) двойного гидроксида лития и алюминия в 25 мл тетрагидрофурана и добавляют раствор 1,17 г (4,26 ммоль) этил-эритро-[азидо(фенил)метил]пирролидин-1-карбоксилата в 10 мл тетрагидрофурана, и

нагревают смесь при 70°C в течение 2 часов.

После охлаждения смесь последовательно обрабатывают 0,8 мл воды, 0,8 мл 15%-ого раствора гидроксида натрия и 2,4 мл воды. После фильтрации на Celite® фильтрат испаряют при пониженном давлении, и остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана, метанола и гидроксида аммония. Получают 0,16 г эритро-[(1-метилпирролидин-2-ил)фенилметил]амин и 0,15 г [метилфенил(пирролидин-2-ил)метил]амин.

5.3. Гидрохлорид эритро-4-амино-3-хлор-*N*-[(1-метилпирролидин-2-ил)фенилметил]-5-трифторметилбензамида 1:1

Работают согласно способу, описанному в примере 2, но исходят из 0,073 г (0,38 ммоль) эритро-[(1-метилпирролидин-2-ил)фенилметил]амин, 0,074 г (0,38 ммоль) гидрохлорида 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида, 0,052 г (0,38 ммоль) гидроксibenзотриазола и 0,092 г (0,63 ммоль) 4-амино-3-хлор-5-трифторметилбензойной кислоты, и получают после обработки и очистки хроматографией на силикагеле при градиенте дихлорметана и метанола, 0,089 г эритро-4-амино-3-хлор-*N*-[(1-метилпирролидин-2-ил)фенилметил]-5-трифторметилбензамида.

Растворяют полученное вещество в нескольких мл пропан-2-ола, добавляют 20 мл 0,1N раствора хлористо-водородной кислоты в пропан-2-оле и концентрируют смесь при пониженном давлении для снижения объема растворителя. После растирания получают окончательно 0,07 г гидрохлорида в виде твердого вещества белого цвета.

Т. плавления: 130-140°C.

Пример 6 (Соединение № 6)

Гидрохлорид 3-(аминосульфонил)-4-хлор-*N*-[(*R*)-[(2*S*)-1-метилпирролидин-2-ил]фенилметил]бензамида 1:1

Работают согласно способу синтеза, описанному в примере 5, но используя в качестве исходного аминоспирта хиральный этил-трео-(2*S*)-2-[2-(*S*)-гидрокси(фенил)метил]пирролидин-1-карбоксилат, и получают 0,12 г гидрохлорида 3-(аминосульфонил)-4-хлор-*N*-[(*R*)-[(2*S*)-1-метилпирролидин-2-ил]фенилметил]бензамида 1:1.

Т. плавления: 190-192°C.

Пример 7 (Соединение № 7)

Гидрохлорид эритро-2-хлор-*N*-[(*R*)-[(2*S*)-1-метилазепан-2-ил](фенил)метил]-3-(трифторметил)бензамида 1:1

7.1. Трет-бутил-2-[гидрокси(фенил)метил]азепан-1-карбоксилат.

В трехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, вводят при -75°C в атмосфере аргона 5 г (25,09 ммоль) трет-бутил-азепан-1-карбоксилата и 3,8 мл (25,09 ммоль) тетраметилендиамина, растворенного в 30 мл безводного эфира. Добавляют по каплям 21 мл (27,60 ммоль) 1,3М раствора втор-бутиллития в циклогексане. Оставляют на 3 часа для повышения температуры до -50° (раствор А).

В колбу емкостью 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, вводят в атмосфере аргона 3,8 г (37,63 ммоль) бензальдегида в 10 мл безводного эфира (раствор В). Оба раствора охлаждают до -75°C и вводят раствор А в раствор В при контроле температуры. После окончания введения раствора температуру повышают до температуры окружающей среды и перемешивают смесь в течение ночи.

Осуществляют гидролиз насыщенным раствором хлорида аммония, отделяют водную фазу и экстрагируют ее этилацетатом. После промывки объединенных

органических фаз, сушки над сульфатом натрия и испарения растворителя при пониженном давлении остаток (10 г) очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью этилацетата с циклогексаном.

Получают 2 г трет-бутил-2-[гидрокси(фенил)метил]азепан-1-карбоксилата.

7.2. (1-Метилазепан-2-ил)фенилметанол

В двухгорлую колбу емкостью 100 мл, находящуюся в атмосфере азота, снабженную магнитной мешалкой и холодильником, вводят суспензию 1,2 г (32,74 ммоль) двойного гидрида лития и алюминия в 10 мл тетрагидрофурана. Прикапывают раствор 2 г (6,55 ммоль) трет-бутил-2-[гидрокси(фенил)метил]азепан-1-карбоксилата в 10 мл тетрагидрофурана и нагревают с обратным холодильником в течение 5 часов.

После охлаждения добавляют 5,5 мл 0,1М раствора двойного тартрата калия и натрия и перемешивают в течение ночи при температуре окружающей среды.

После фильтрации нерастворимого вещества при пониженном давлении и промывки тетрагидрофураном фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Получают 1,36 г масла, которое очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью дихлорметана, метанола и гидроксида аммония.

Получают 0,95 г (1-Метилазепан-2-ил)фенилметанола.

7.3. [(1-Метилазепан-2-ил)(фенил)метил]амин

В колбу емкостью 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, вводят в атмосфере азота при 0°C 0,95 г (4,33 ммоль) (1-метилазепан-2-ил)фенилметанола, 0,6 мл (4,33 ммоль) триэтиламина, растворенного в 20 мл дихлорметана. Добавляют 0,34 мл мезилхлорида и перемешивают смесь при температуре окружающей среды в течение 3 часов.

После испарения растворителей при пониженном давлении остаток разбавляют 20 мл этанола и добавляют смесь к раствору жидкого аммиака, находящемуся в автоклаве, охлажденном до -50°C. Автоклав закрывают, и перемешивают содержимое при температуре окружающей среды в течение 48 часов.

Разбавляют реакционную смесь водой и дихлорметаном. Экстрагируют трижды водную фазу дихлорметаном. После промывки объединенных органических фаз, сушки над сульфатом натрия и испарения растворителя при пониженном давлении получают 1,7 г [(1-метилазепан-2-ил)(фенил)метил]амин в виде масла, которое используют без очистки на следующей стадии.

7.4. Гидрохлорид эритро-2-хлор-N-[(1-метилазепан-2-ил)(фенил)метил]-3-(трифторметил)бензамида 1:1

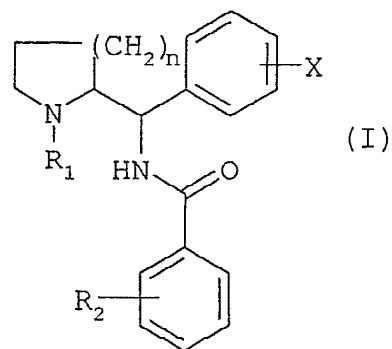
Работают согласно способу, описанному в примере 2, но используя в качестве исходных 1,7 г (7,79 ммоль) [(1-метилазепан-2-ил)(фенил)метил]амин, 1,49 г (7,79 ммоль) гидрохлорида 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида, 1,05 г (7,79 ммоль) гидроксибензотриазола и 1,74 г (7,79 ммоль) 2-хлор-3-трифторбензойной кислоты, получают после обработки и очистки хроматографией на силикагеле 0,8 г эритро-2-хлор-N-[(1-метилазепан-2-ил)(фенил)метил]-3-(трифторметил)бензамида. Растворяют полученное соединение в нескольких мл пропан-2-ола, добавляют 20 мл 0,1N раствора хлористо-водородной кислоты в пропан-2-оле и концентрируют смесь при пониженном давлении для уменьшения объема растворителя. После растирания получают окончательно 0,48 г гидрохлорида в виде твердого вещества.

Т.плавления: 124-126°C.

Таблица, приведенная ниже, иллюстрирует химическую структуру и температуру плавления некоторых соединений согласно изобретению. В колонке «Соль» знак «-» обозначает соединение в форме основания, HCl обозначает гидрохлорид.

Соединение 7 существует в форме смеси эритро- (7,5) и treo- (2,7) конфигураций.

Таблица 1



№	Стереохимия	R ₁	n	X	R ₂	Соль	Т.пл. (С°)
1	Трео (1R,2R; 1S,2S)	CH ₃	1	H	2-Cl, 3-CF ₃	HCl	96-110
2	Трео (1R,2R; 1S,2S)	CH ₃	1	H	2,6-Cl ₂ , 4-NH ₂	HCl	155-162
3	Трео (1R,2R; 1S,2S)	Аллил	1	H	2-Cl, 3-CF ₃	-	117-123
4	Трео (1S,2S)	CH ₃	1	H	4-Cl, 3-SO ₂ NH ₂	HCl	165-170
5	Эритро (1R,2S; 1S,2R)	CH ₃	1	H	3-Cl, 4-NH ₂ , 5-CF ₃	HCl	130-140
6	Эритро (1R,2S)	CH ₃	1	H	4-Cl, 3-SO ₂ NH ₂	HCl	190-192
7	Эритро (1R,2S; 1S,2R)	CH ₃	3	H	2-Cl, 3-CF ₃	HCl	124-126

Соединения согласно изобретению были подвергнуты серии фармакологических испытаний и показали себя интересными как вещества, обладающие терапевтической активностью.

Изучение переноса глицина в клетках SK-N-MC, экспрессирующих нативный переносчик glyt 1 человека.

Захват [¹⁴C]глицина изучался на клетках SK-N-MC (нейро-эпителиальные клетки человека), экспрессирующих нативный переносчик glyt 1 человека, путем измерения включенной радиоактивности в присутствии или в отсутствие исследуемого соединения. Клетки культивировали в монослое в течение 48 часов на планшетах, предварительно обработанных фибронектином в концентрации 0,02%. В день эксперимента культуральную среду удаляли и клетки промывали буфером Krebs-HEPES [4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфоновая кислота] с pH 7,4. По истечении 10-минутной предварительной инкубации при 37°C в присутствии либо буфера (контрольная партия), либо исследуемого соединения при различных концентрациях, или в присутствии 10 mM глицина (определение неспецифического захвата), добавляли 10 мкМ [¹⁴C]глицина (специфическая активность 112 мCi/ммоль). Инкубацию продолжали в течение 10 минут при 37°C, реакцию останавливали путем 2 промывок буфером Krebs-HEPES с pH 7,4. Включенную в клетки радиоактивность измеряли после добавления 100 мкл сцинтилляционной жидкости и перемешивания в течение 1 часа. Подсчет производился на счетчике Microbeta Tri-luxTM. Эффективность соединения определялась по значению CI₅₀, означающему концентрацию соединения, при которой снижается на 50% специфический захват глицина, выражаемый разностью

между уровнем радиоактивности, включенной в контрольную партию и в партию, которая содержала глицин в количестве 10 мМ.

В соответствии с тестом соединения согласно изобретению имели значение CI_{50} от 0,01 до 10 мкМ.

Изучение переноса глицина в гомогенате клеток спинного мозга мыши

Захват [^{14}C]глицина переносчиком *glyt 2* изучался в гомогенате клеток спинного мозга мыши путем измерения включенной радиоактивности в присутствии или в отсутствие исследуемого соединения.

После умерщвления животных (самцы мышей породы OF1 Iffa Créo весом 20-25 г в день эксперимента) быстро извлекали спинной мозг у каждого животного, взвешивали и хранили со льдом. Образцы гомогенизировали в буфере Krebs-HEPES [4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфоновая кислота] с pH 7,4 из расчета 25 мл/г ткани.

Предварительно инкубировали 50 мкл гомогената в течение 10 минут при 25°C в присутствии буфера Krebs-HEPES с pH 7,4 и исследуемого соединения при различных концентрациях или в присутствии 10 мМ глицина, для определения неспецифического захвата. Затем добавляли [^{14}C]глицин (специфическая активность = 112 мCi/ммоль) в течение 10 минут при 25°C до конечной концентрации 10 мкМ. Реакцию останавливали фильтрованием в вакууме и определяли радиоактивность путем сцинтилляции твердой пробы и подсчета на счетчике Microbeta Tri-luxTM.

Эффективность соединения определялась по значению CI_{50} , означающему концентрацию соединения, способную снизить на 50% специфический захват глицина, выраженный разностью в уровнях радиоактивности, включенной в контрольную партию и в партию, которая получала глицин в количестве 10 мМ.

В соответствии с тестом соединения согласно изобретению имели значение CI_{50} от 0,1 до 10 мкМ.

Результаты исследований, проведенных с соединениями согласно изобретению, показали, что они являются ингибиторами переносчика глицина *glyt 1*, находящегося в головном мозге, и *glyt 2*, находящегося в спинном мозге.

Эти результаты подтверждают, что соединения согласно изобретению могут быть использованы для лечения поведенческих нарушений, ассоциированных с деменцией, психозов, в частности шизофрении (дефицитная и продуктивная форма), и острых или хронических экстрапирамидальных симптомов, вызванных нейролептическими средствами, для лечения различных форм страха, приступов паники, фобий, компульсивных навязчивых состояний, для лечения различных форм депрессии, включая психотическую депрессию, для лечения нарушений, обусловленных злоупотреблением алкоголя или прекращением принятия алкоголя, нарушений сексуального поведения, нарушений приема пищи и для лечения мигрени.

Кроме того, они могут также использоваться для лечения болезненных мышечных контрактур в ревматологии и при острой спинальной патологии, для лечения спастических контрактур мозгового и спинномозгового происхождения, для симптоматического лечения острых и подострых болей легкой и умеренной интенсивности, для лечения интенсивных и/или хронических болей, нейрогенных и непрекращающихся болей, для лечения болезни Паркинсона и симптом болезни Паркинсона нейродегенеративного происхождения или вызванных нейролептиками, для лечения первичных и вторичных генерализованных эпилепсий, очаговых эпилепсий с простой или сложной симптоматикой, смешанных форм и других эпилептических синдромов в сочетании с другим антиэпилептическим лечением, или в монотерапии, для лечения апное во сне и в качестве нейропротектора.

В этой связи настоящее изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим эффективную дозу, по меньшей мере, одного соединения согласно изобретению, в форме фармацевтически приемлемого основания или соли или сольвата, при необходимости, в смеси с подходящими эксципиентами.

Указанные эксципиенты выбирают в зависимости от фармацевтической формы или желаемого метода введения.

Таким образом, фармацевтические композиции согласно изобретению могут быть предназначены для перорального приема, для введения под язык, для подкожного, внутримышечного, внутривенного введения, для топического нанесения, для интраназального, назального, трансдермального, ректального, внутриглазного введения.

Разовыми вводимыми формами могут быть, например, таблетки, желатиновые капсулы, гранулы, порошки, растворы или суспензии для приема через рот или введения путем инъекций, чрезкожные наклейки (пластыри), свечи. Для топического нанесения можно предусмотреть помады, лосьоны и глазные капли.

Указанные разовые формы выпускаются в таких дозах, чтобы ежедневно можно было вводить от 0,01 до 20 мг активного начала на 1 кг веса пациента в зависимости от галеновой формы.

Для получения таблеток добавляют к активному началу, находящемуся в микронизированной или в немикронизированной форме, фармацевтический носитель, который может состоять из разбавителей, как, например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, и из вспомогательных веществ для приготовления лекарственной формы, как, например, связующие (поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза и т.д.), агентов для придания текучести, как, например, диоксид кремния, смазывающих агентов, как, например, стеарат магния, стеариновая кислота, трибегенат глицерина, стеарилфумарат натрия. Можно также вводить смачивающие вещества или поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия.

Технологией получения может служить прямое прессование, сухое гранулирование, влажное гранулирование или горячее плавление.

Таблетки могут выпускаться без покрытия или в виде драже, например, покрытого сахаром, или могут быть покрыты различными полимерами или другими соответствующими материалами. Они могут выпускаться в форме, пригодной для быстрого высвобождения активного начала, для отсроченного или пролонгированного высвобождения активного начала благодаря полимерным матрицам или специфическим полимерам, используемым для покрытия.

Для получения желатиновых капсул смешивают активное начало с фармацевтическими сухими носителями (обычное смешивание, сухое или влажное гранулирование или горячее плавление), жидкими или полутвердыми носителями.

Желатиновые капсулы могут быть твердыми или мягкими, с оболочкой или без оболочки, могут обладать быстрой, пролонгированной или отсроченной активностью (например, в случае лекарственной формы для лечения кишечника).

Композиция в форме сиропа или эликсира или для введения в виде капель может содержать активное вещество вместе с подсластителем, предпочтительно, некалорийным, метилпарабеном или пропилпарабеном в качестве антисептика, вкусовым веществом и красителем.

Порошки и гранулы, диспергируемые в воде, могут содержать активное начало в смеси с диспергируемыми агентами или со смачивающими агентами или с

диспергирующими агентами, как, например, поливинилпирролидон, а также с подсластителями и корректорами вкуса.

Для ректального введения используют свечи, приготовленные со связующими, плавящимися при ректальной температуре, например масло какао или полиэтиленгликоли.

Для парентерального введения используют водные суспензии, изотонические солевые растворы или стерильные растворы для инъекций, содержащие фармакологически приемлемые диспергируемые и/или смачивающие агенты, например пропиленгликоль или бутиленгликоль.

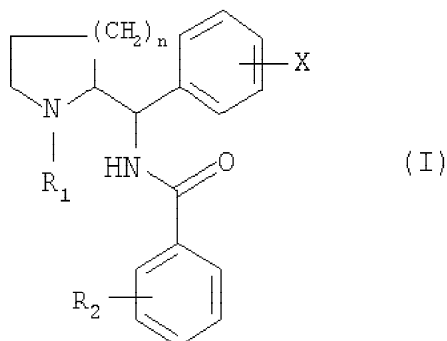
Активное начало может входить также в состав микрокапсул, возможно, с одним или несколькими носителями или добавками, или с полимерной матрицей или с циклодекстрином (трансдермальные пластыри, формы с пролонгированным высвобождением).

Композиции для топического нанесения согласно изобретению содержат среду, совместимую с кожей. Они могут находиться, в частности, в форме водных, спиртовых или водноспиртовых растворов, гелей, эмульсий типа вода-в-масле или масло-в-воде, имеющих вид крема или геля, микроэмульсий, аэрозолей, или же в форме везикулярных дисперсий, содержащих ионногенные и/или неионногенные липиды. Эти галеновые формы получают согласно методам, использующимся в данных областях техники.

Наконец, фармацевтические композиции согласно изобретению могут содержать наряду с соединением общей формулы (I) другие активные начала, которые могут быть использованы при лечении расстройств и болезней, указанных выше.

Формула изобретения

1. Соединение общей формулы (I):



в которой n обозначает число 1 или 3,

R₁ обозначает либо атом водорода, либо прямой или разветвленный (C₁-C₇)алкил, либо (C₂-C₄)алкенил, либо (C₂-C₄)алкинил,

X обозначает либо атом водорода, либо один или несколько заместителей, выбранных из атомов галогена и следующих групп: трифторметил, прямые или разветвленные (C₁-C₆)алкилы и (C₁-C₆)алкоксины,

R₂ обозначает либо атом водорода, либо один или несколько заместителей, выбранных из атомов галогена и следующих групп; трифторметил, прямые или разветвленные (C₁-C₆)алкилы, (C₁-C₆)алкоксины, либо группу общей формулы NR₃R₄, SO₂NR₃R₄ или CONR₃R₄, в которых R₃ и R₄ каждый независимо друг от друга обозначают атом водорода или прямой или разветвленный (C₁-C₆)алкил, в форме основания или аддитивной соли с кислотой.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что в общей формуле n обозначает число 1

или 3, R₁ обозначает либо прямой или разветвленный (C₁-C₇)алкил, либо (C₂-C₄)алкенил, X обозначает атом водорода,

R₂ обозначает либо атом водорода, либо один или несколько заместителей, выбранных из атомов галогена и следующих групп: трифторметил, группа общей формулы NR₃R₄, SO₂NR₃R₄, в которых R₃ и R₄, каждый независимо друг от друга обозначают атом водорода, в форме основания или аддитивной соли с кислотой.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оно имеет относительную конфигурацию трео (1S, 2S; 1R, 2R).

4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оно имеет конфигурацию (1S, 2S).

5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оно имеет конфигурацию (1R, 2R).

6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оно имеет относительную конфигурацию эритро (1S, 2R; 1R, 2S).

7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оно имеет конфигурацию (1R, 2S).

8. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оно имеет конфигурацию (1S, 2R).

9. Лекарственное средство, являющееся ингибитором переносчиков глицина glyt 1 и/или glyt 2, представляющее собой соединение по любому из пп.1-6.

10. Фармацевтическая композиция, являющаяся ингибитором переносчиков глицина glyt 1 и/или glyt 2, содержащая соединение по любому из пп.1-5, в сочетании с эксципиентом.

11. Применение соединения по п.1 для получения лекарственного средства, являющегося ингибитором переносчиков глицина glyt 1 и/или glyt 2.