



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 179 556** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 413/14, A 61 K 31/352, 31/4433, A 61 P 25/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

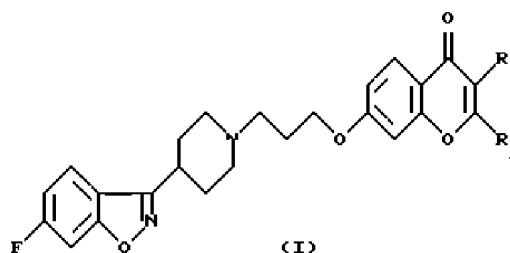
(21), (22) Заявка: 99120682/04, 29.12.1998
(24) Дата начала действия патента: 29.12.1998
(30) Приоритет: 30.12.1997 ES 9702718
(46) Дата публикации: 20.02.2002
(56) Ссылки: WO 9632389 A, 17.10.1996. EP 190015 A, 06.08.1986. EP 428437 A, 22.05.1991. RU 94039284 A1, 10.08.1996. Каплан Г.И. и др. Клиническая психиатрия. - М.: Медицина, 1994, с. 264-269.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 30.09.1999
(86) Заявка РСТ: EP 98/08497 (29.12.1998)
(87) Публикация РСТ: WO 99/35144 (15.07.1999)
(98) Адрес для переписки: 103055, Москва, а/я 11, Попеленскому Н.К.

(71) Заявитель:
Феррер Интернационал, С.А. (ES)
(72) Изобретатель: БОЛОС Хорди (ES), КАСТЕЛЛО Хосеп М. (ES), ОПТИС Хосе А. (ES), САКРИСТАН Аурелио (ES), ФОГЕТ Рафаэль (ES)
(73) Патентообладатель:
Феррер Интернационал, С.А. (ES)
(74) Патентный поверенный:
Попеленский Николай Константинович

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ**
7-[3-[4-(6-ФТОРБЕНЗО[D]ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)ПИПЕРИДИН-1-ИЛ]ПРОПОКСИ]-ХРОМЕН-4-ОНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ D₂-5-HT_{2A}- И Н₁-РЕЦЕПТОРОВ И СПОСОБ ИНГИБИРОВАНИЯ D₂-5-HT_{2A}- И Н₁-РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПСИХОЗА И ШИЗОФРЕНИИ

(57) Изобретение относится к новым производным 7-[3-[4-(6-фторбензо[d]изоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]пропокси]-хромен-4-она формулы I, где R означает водород, CHO, CH₂OR₂ или COOH; R₁ означает алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, при условии, что один из заместителей R и R₁ является водородом, и их фармацевтически приемлемым солям, предназначенным для использования при лечении психоза и шизофрении, а также к способу получения этих соединений, фармацевтической композиции на их основе и способу ингибирования D₂-5-HT_{2A}- и

Н₁-рецепторов при лечении психоза и шизофрении. Технический результат - получение новых соединений, используемых в медицине в качестве лекарственных средств. 4 с. и 3 з.п. ф-лы, 3 табл.





RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 179 556** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 413/14, A 61 K 31/352,**
31/4433, A 61 P 25/00

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

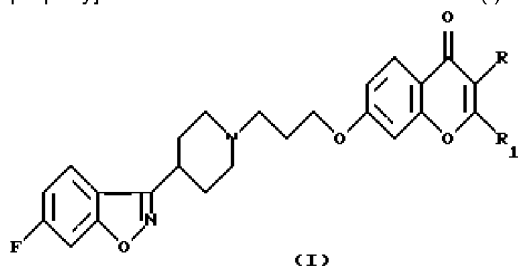
(21), (22) Application: 99120682/04, 29.12.1998
(24) Effective date for property rights: 29.12.1998
(30) Priority: 30.12.1997 ES 9702718
(46) Date of publication: 20.02.2002
(85) Commencement of national phase: 30.09.1999
(86) PCT application:
EP 98/08497 (29.12.1998)
(87) PCT publication:
WO 99/35144 (15.07.1999)
(98) Mail address:
103055, Moskva, a/ja 11, Popelenskomu N.K.

(71) Applicant:
Ferrer Internacional, S.A. (ES)
(72) Inventor: BOLOS Khordi (ES),
KASTELLO Khosep M. (ES), ORTIS Khose A.
(ES), SAKRISTAN Aurelio (ES), FOGET Rafaehl'
(ES)
(73) Proprietor:
Ferrer Internacional, S.A. (ES)
(74) Representative:
Popelenskij Nikolaj Konstantinovich

(54) DERIVATIVES OF 7-[3-[4-(6-FLUOROBENZO[D]ISOXAZOL-3-YL)-PIPERIDINE-1-YL]PROPOXY]-CHROMEN-4-ONE, METHOD OF THEIR SYNTHESIS, PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INHIBITION OF D₂-, 5-HT_{2a}- AND H₁-RECEPTORS AND METHOD OF INHIBITION OF D₂-, 5-HT_{2a}- AND H₁-RECEPTORS IN TREATMENT OF PSYCHOSIS AND SCHIZOPHRENIA

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacology, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to novel derivatives of 7-[3-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidine-1-yl]-propoxy]-chromen-4-one of the formula (I)



where R means hydrogen atom, CHO, CH₂OR₂ or COOH; R₁ means alkyl with from 1 to 4 carbon atoms under condition that one of substituent R and R₁ is hydrogen atom and their pharmaceutically acceptable salts designated for use in treatment of patients with psychosis and schizophrenia. Invention relates to also a method of synthesis of these compounds, pharmaceutical composition based on thereof and method of inhibition of D₂-, 5-HT_{2a}- and H₁-receptors in treatment of patients with psychosis and schizophrenia. EFFECT: synthesis of new compounds used in medicine as drugs, valuable medicinal properties. 7 cl, 3 tbl, 12 ex

Область техники, к которой относится изобретение

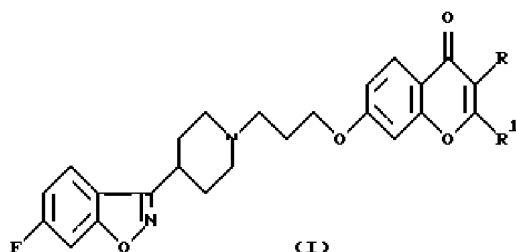
Изобретение относится к химическим препаратам, в частности к производным 7-[3-[4-(6-фторбензо[d] изоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]пропокси]-хромен-4-она и их солям, которые могут быть использованы в фармацевтической промышленности при изготовлении средства для лечения психоза и шизофрении.

Уровень техники

В патентных заявках Испании 9500737 и 9600323 описаны производные хромена, обладающие нейролептическим и анксиолитическим действием. Известные соединения воздействуют на D₂- и 5-HT_{2A}-рецепторы, что характерно для психотропных средств. Однако, до настоящего времени нет публикаций об H₁-антигистаминном действии соединений, известных из предшествующих патентов.

Сущность изобретения

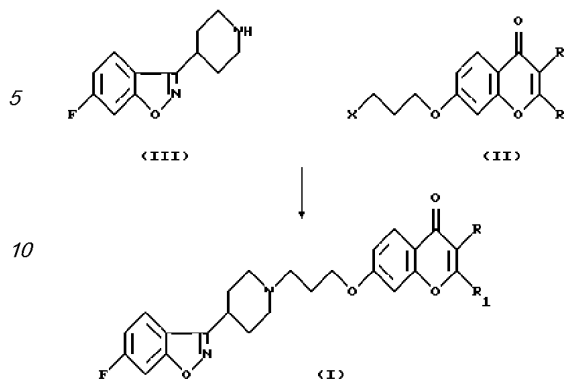
Настоящее изобретение относится к производным 7-[3-[4-(6-фторбензо[d]изоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]пропокси]-хромен-4-она общей формулы (I)



где R означает водород, CHO, CH₂OR₂ или COOH; R₁ означает водород или CH₂OH и R₂ означает алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода при условии, что один из заместителей R и R₁ является водородом, а также к их фармацевтически приемлемым аддитивным солям.

Соединения согласно настоящему изобретению являются новыми и их получают путем взаимодействия 2- (или 3)-замещенного 7-(3-галогидпропокси)-4Н-1-бензопиран-4-она общей формулы (II), где R и R₁ определены для формулы (I), а X является галогеном, предпочтительно хлором или бромом, с 6-фтор-3-(4-пиперидинил)-бензо[d] изоксазолом (III) в соответствии со схемой 1 в присутствии основания, которое выбирают из карбонатов или бикарбонатов щелочных или щелочноземельных металлов и каталитического количества иодида калия. Реакция обычно протекает при нагревании и в неполярной среде, например, содержащей растворитель, который выбирают из N,N-диметилформамида, ацетонитрила или т. п.

Схема 1



Согласно другому способу соединения (I, R=CHO, R₁=H) и (I, R=CH₂OR₂, R₁=H) можно получить, соответственно, путем окисления или алкилирования 7-[3-[4-(6-фторбензо[d] изоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]пропокси]-3-гидроксиметил]-хромен-4-она (см. заявку на выдачу патента Испании 9600323). Окисление обычно проводят в присутствии оксалилхлорида и диметилсульфоксида в галогенированном растворителе, предпочтительно дихлорметане. Алкилирование обычно проводят с использованием соответствующего спирта R₂-OH (IV), где R₂ определен ранее для формулы (I), в кислой среде при температуре кипения реакционной смеси. Из новых соединений формулы (I) можно получить их соли путем добавления соответствующих кислот с использованием известных методов органической химии.

Свойства соединений согласно настоящему изобретению отличаются от соединений, описанных в упомянутых выше патентах. Действительно, заявителями было найдено, что соединения общей формулы (I) обладают, кроме сильного действия на D₂- и 5-HT_{2A}-рецепторы, что характерно для психотропных средств, сильным действием на H₁-рецепторы гистамина. В противоположность этому, до настоящего времени ни в одной из публикаций не описано H₁-антигистаминное действие соединений, известных из предшествующих патентов.

Сведения, подтверждающие возможность использования изобретения

Специфическое связывание с рецепторами D₂, 5-HT_{2A} и H₁ исследовали, как описано ниже.

D₂-рецепторы: мембранную фракцию, соответствующую 20 мг полосатого тела (striatum) крысы, инкубируют в 2 нМ растворе радиоактивного спиперона ([³H] спиперона), который используют в качестве специфического лиганда, в Трис-HCl буферном растворе при 35°C и pH 7,4 в течение 20 мин. Затем определяют неспецифическое связывание путем добавления немеченного спиперона в микромолярной концентрации. Величину IC₅₀ (концентрацию, при которой наблюдается 50% ингибирование) рассчитывают по степени ингибирования специфического связывания, определенного при добавлении 11 различных концентраций тестируемых соединений. После завершения инкубирования образец фильтруют через стекловолоконный фильтр и промывают три раза буферным раствором

Трис-НСI. Связанная с рецептором радиоактивность удерживается на мембране и определяется с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика.

5-НТ_{2А}-рецепторы: мембранную фракцию, соответствующую 1 мг коры головного мозга крысы, инкубируют в 0,5 нМ растворе радиоактивного кетансерина ([³H] кетансерин), который используют в качестве специфического лиганда, в Трис-НСI буферном растворе при 35°C и рН 7,4 в течение 30 мин. Затем определяют неспецифическое связывание путем добавления немеченного миансерина при концентрации 5 мкМ. Величину IC₅₀ (концентрацию, при которой наблюдается 50% ингибирование) рассчитывают по степени ингибирования специфического связывания, определенного при добавлении 11 различных концентраций тестируемых соединений. После завершения инкубирования образец фильтруют через стекловолоконный фильтр и промывают три раза буферным раствором Трис-НСI. Связанная с рецептором радиоактивность удерживается на мембране и определяется с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика.

Н₁-рецепторы: определение активности проводят путем инкубирования мембран мозжечка морской спинки в присутствии или отсутствии тестируемых соединений в 1 нМ растворе [³H]-пириламины, используемого в качестве специфического маркера, при 25°C в течение 60 мин. Связанную радиоактивность отделяют фильтрованием (Whatman GF/B) на коллекторе клеток Brandel Harvester. Количество связанной с рецептором радиоактивности, удержанной на фильтре, определяют с использованием счетчика Packard 1800TR. Специфическое связывание оценивают с использованием трипролидина в концентрации 1 мкМ.

Результаты биохимического исследования, представленные в виде величины IC₅₀ (молярная концентрация) для D₂- и 5-НТ_{2А}-рецепторов по сравнению с соединением согласно примеру 2', описанным в испанской заявке 9600323, и со стандартным галоперидолом сведены в таблицу 1, а результаты для Н₁-рецептора по сравнению с соединением согласно примеру 2', описанным в патенте Испании 9600323, и со стандартным прометазинном сведены в таблицу 2.

На основании данных таблицы 1 можно заключить, что соединения согласно настоящему изобретению, полученные, как указано в примерах 1 и 2, проявляют в качестве лигандов D₂- и 5-НТ_{2А}-рецепторов более сильное действие, чем соединение согласно примеру 2' испанской заявки 9600323. Соотношение

D₂/5-НТ_{2А} свидетельствует о том, что все соединения по активности превосходят стандартный галоперидол, что в результате свидетельствует о снижении риска экстрапирамидальных эффектов.

Аналогичным образом, на основании данных таблицы 2 можно заключить, что соединения согласно настоящему изобретению, полученные, как указано в примерах 3 и 6, проявляют в качестве лигандов Н₁-рецептора более сильное действие, чем соединение согласно примеру 2'

испанской заявки 9600323, и активность, равную действию прометазина. Кроме того, активность соединения согласно примеру 3 выше, чем активность стандартного прометазина.

Соединения согласно настоящему изобретению сравнивали с соединением согласно примеру 2' испанской заявки 9600323 посредством испытания, используемого в области фармакологии животных, а именно, по ингибирующему действию на инициированное апоморфином поведение "подъем на сетку" (P. Protais et al: "Psychopharmacology", 50, 1-6, 1976). Для выполнения этого эксперимента были использованы самцы швейцарских мышей весом 22-24 г. За одну неделю до эксперимента животных выдерживают в помещении при 20-22°C, цикличности темнота-свет 12/12 ч и со свободным доступом к пище и воде. За 2 ч до эксперимента животных помещают в индивидуальные клетки без доступа к пище. Затем в момент времени эксперимента 0 животным вводят тестируемое лекарство или 0,25% агар. Через 60 мин животным вводят подкожно апоморфин в дозе 1 мг/кг и еще через 70 мин оценивают поведение животных. Две дополнительные оценки проводят с интервалом 10 мин.

С целью оценки поведения каждое животное помещают на дно небольшой прямоугольной коробки (11 • 7,5 • 4,5 см). Стенки коробки изготовлены из полупрозрачного метакрилата кроме одной боковой поверхности (шириной 7,5 см), которая представляет собой 3 мм проволочную сетку. Позицию животного в течение 2 мин оценивают следующими баллами: 0 = четыре лапы на полу, 1 = три лапы на полу, 2 = две лапы на полу, 4 = четыре лапы на сетке. Если животное принимает несколько позиций в течение 2 мин наблюдения, записывают время нахождения животного в каждой позиции в секундах. Наконец, рассчитывают среднюю величину. Одновременно оценивают каталептическую активность соединений, введенных крысам оральным путем, и выражают ее в виде эффективной дозы 50% (ED₅₀).

Полученные результаты, представленные в виде ингибирующей дозы 50% (ID₅₀, мг/кг) по тесту "подъем на сетку" и в виде ED₅₀ (мг/кг) по каталептическому тесту, сведены в таблицу 3. В этой таблице приведен также терапевтический индекс (TI), который является мерой безопасности использования исследованных соединений.

На основании данных таблицы 3 можно заключить, что соединения согласно настоящему изобретению, полученные, как указано в примерах 3 и 6, обладают более высоким терапевтическим индексом, чем соединение согласно примеру 2' испанской заявки 9600323 и чем стандартный галоперидол, что подтверждает преимущество по снижению риска экстрапирамидальных эффектов при терапевтических дозах.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы в качестве психотропных средств для лечения психоза и шизофрении путем орального введения, инъекции или введения ректальным путем, причем дневная доза составляет от 1 до 500 мг, предпочтительно от 2 до 50 мг

включительно. Обычными формами для орального введения соединений в качестве психотропных средств являются растворы, таблетки, таблетки в оболочке, капсулы, гранулы, сиропы и т. п. Соединения согласно настоящего изобретения можно также использовать в качестве антигистаминных средств для лечения аллергии путем орального введения, инъекции или введения ректальным путем, причем дневная доза составляет от 1 до 500 мг, предпочтительно от 2 до 150 мг включительно. Обычными формами для орального введения этих соединений для лечения аллергии являются растворы, таблетки, таблетки в оболочке, капсулы, гранулы, сиропы и т.п. Соединения, используемые в качестве антиаллергенных агентов, можно также вводить в форме композиции для наружного применения, таких как мазь, лосьон, порошок и т.п. при концентрациях от 0,5 до 5%, предпочтительно от 1 до 2% включительно.

Изобретение иллюстрируется ниже следующими примерами.

Пример 1:

7-[3-[4-(6-фторбензо[d]изоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]пропокси]-3-формилхромен-4-он
Раствор 3 мл (42 ммоль) диметилсульфоксида в 10 мл дихлорметана по каплям добавляют к раствору 2 мл (23 ммоль) оксалилхлорида в 35 мл сухого дихлорметана, охлажденного до -70°C, и смесь перемешивают в течение 5 мин. Затем несколькими порциями в течение 15 мин добавляют 5 г (11 ммоль) 7-[3-[4-(6-фторбензо[d]изоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]пропокси]-3-(гидроксиметил)хромен-4-она (испанская заявка на патент ES 9600323) и перемешивают в течение еще 30 мин при -70 °C. Затем по каплям добавляют 15 мл (107 моль) триэтиламина, перемешивают в течение ночи, оставляя реакционную смесь постепенно нагреваться до комнатной температуры. При охлаждении до -20°C к реакционной смеси добавляют 50 мл воды, смеси дают нагреться до комнатной температуры, органическую фазу декантируют, сушат над сульфатом натрия и упаривают. Полученный остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем. При элюции колонки смесью $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (98:2, об.:об.) получают 2,12 г 7-[3-[4-(6-фторбензо[d]изоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]пропокси]-3-формилхромен-4-он с выходом 43%, т. пл. 163-165°C.

ИК-спектр (KBr): 1691, 1652, 1619, 1441 cm^{-1} .

ЯМР-спектр (CDCl_3): 2,10 (m, 6 H), 2,20 (m, 2 H), 2,60 (t, 2 H), 3,10 (m, 3 H), 4,19 (t, 2 H), 6,96 (d, 1 H), 7,05 (m, 2 H), 7,24 (dd, 1 H), 7,69 (dd, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 10,37 (s, 1 H).

Пример 2: гидрохлорид 7-[3-[4-(6-фторбензо[d]изоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]пропокси]-4-оксохромен-3-карбоновой кислоты.

Смесь 0,87 г (3 ммоль) 7-(3-хлорпропокси)-4-оксохромен-3-карбоновой кислоты, 0,7 г (3 ммоль) гидрохлорида 6-фтор-3-(4-пиперидинил)бензо[d]изоксазола, 0,85 г (6 ммоль) безводного карбоната калия и каталитического количества иодида калия в 25 мл N,N-диметилформамида нагревают при

89-90°C в течение 24 ч. После охлаждения раствор выливают в 125 мг воды и затем нейтрализуют HCl до pH 7. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакууме. Остаток растворяют в 60 мл 0,1 M NaOH, разбавляют водой до 300 мл и раствор промывают этилацетатом. Водный раствор подкисляют HCl до pH 1-2, полученный осадок отфильтровывают и сушат в вакууме, при этом получают 0,62 г гидрохлорида 7-[3-[4-(6-фторбензо[d]изоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]пропокси]-оксохромен-3-карбоновой кислоты с выходом 40%.

ИК-спектр: 3100-3700, 1698, 1616, 1447, 1384, 1165, 1121 cm^{-1} .

ЯМР-спектр (DMCO): 2,13 (m 6H), 2,30 (m, 2H), пиперидин-2H_a и -6H_a, 2,67 (t, J = 7,5 Гц, 2H, O-CH₂-CH₂-N), 3,16 (d+m, 3H, пиперидин-2H_e, -4H, -6H_e), 4,10 (t, J=6 Гц, 2H, O-CH₂), 6,67 (s, 1H, 8-H), 6,79 (d, J=8,7 Гц, 1 H, 6-H), 7,10 (td, J=8,4 и 2,1 Гц, 1 H, бензизоксазол-5H), 7,27 (dd, J=8,4 и 2,1 Гц, 1H, бензизоксазол-7H), 7,79 (dd, J=8,4 и 5,4 Гц, 1H, бензизоксазол-4H), 7,97 (d, J=8,7 Гц, 1H, -5H), 9,86 (s, 1H, 2-H).

Пример 3: гидрохлорид 7-[3-[4-(6-фторбензо[d]изоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]пропокси]-3-метоксиметилхромен-4-она.
Раствор 2 г (4,4 ммоль) 7-[3-[4-(6-фторбензо[d]изоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]пропокси]-3-(гидроксиметил)хромен-4-она в 20 мл 2 M HCl в метаноле нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворитель упаривают, остаток растворяют в дихлорметане и промывают насыщенным раствором CO_3HNa . Органическую фазу упаривают, остаток растворяют в ацетонитриле и осаждают с помощью добавления раствора HCl в эфире. Полученный осадок перекристаллизовывают из метанола, при этом получают 0,75 г гидрохлорида 7-[3-[4-(6-фторбензо[d]изоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]пропокси]-3-метоксиметилхромен-4-она, выход 34%, т. пл. 219-221°C.

ИК-спектр (KBr): 1659, 1615, 1443, 1273, 1244 cm^{-1} .

ЯМР-спектр ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): 2,25 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,48 (s, 3H) 3,60 (m, 1H), 3,80 (d, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,16 (td, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H).

Пример 4:

7-гидрокси-2-(гидроксиметил)хромен-4-он
3 г боргидрида натрия добавляют несколькими порциями к суспензии 5 г (21 ммоль) этил 7-гидрокси-4-оксо-хромен-2-карбоксилата и 5 г (45 ммоль) безводного хлорида кальция в 100 мл абсолютного этанола, охлажденного до 0°C, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавляют еще 1 г боргидрида натрия и перемешивают еще 2 ч. Реакционную смесь суспендируют в 200 мл воды и медленно подкисляют HCl. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакууме, при этом получают 2,7 г 7-гидрокси-2-(гидроксиметил)хромен-4-она в

55
60

виде твердого вещества, выход 66%, т. пл. 250-252°C.

ИК-спектр (KBr): 2700-3500, 1650, 1634, 1570, 1458, 1326, 1250, 1101 см⁻¹.

ЯМР-спектр (d₆-DMCO): 3,50 (s, ушир., 2H, OH), 4,40 (s, 2H, CH₂OH), 6,20 (s, 1H, 3-H), 6,82 (d, J=2,4 Гц, 1H, 8-H), 6,92 (dd, J=8,7 и 2,4 Гц, 1H, 6-H), 7,86 (d J=8,7, 1H, 5-H).

Пример 5:

7-(3-хлорпропокси)-2-(гидроксиметил)-хромен-4-он

Смесь 6 г (31 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 4, 6 мл (61 ммоль) 1-бром-3-хлорпропана, 4,3 г (31 ммоль) безводного карбоната калия в 100 мл ацетона и 25 мл N,N-диметилформамида нагревают с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь выливают в 100 мл воды и экстрагируют 100 мл этилацетата. Органические экстракты промывают двумя порциями по 100 мл воды, сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Полученный остаток суспендируют в 25 мл этилового эфира, фильтруют и сушат в вакууме, при этом получают 4,2 г 7-(3-хлорпропокси)-2-(гидроксиметил)-хромен-4-она, выход 50%, т. пл. 110-112°C.

ИК-спектр (KBr): 2600-3500, 1651, 1628, 1592, 1448, 1246, 1099 см⁻¹.

ЯМР-спектр (CDCl₃):
 $2,28 (m, 2H, O-CH_2-CH_2-), 3,76 (t, J=6 \text{ Гц}, 2H, CH_2C1), 4,16 (t, J=6 \text{ Гц}, 2H, O-CH_2), 4,57 (s, 3H, CH_2OH+OH), 6,44 (s, 1H, 3-H), 6,78 (d, J=2,1 \text{ Гц}, 1H, 8-H), 6,90 (dd, J=8,7 \text{ и } 2,1 \text{ Гц}, 1H, 6-H), 7,99 (d, J=8,7 \text{ Гц}, 1H, 5-H).$

Пример 6: гидрохлорид 7-[3-[4-(6-фторбензо[d] изоксазол-3-ил) пиперидин-1-ил] пропокси]-2-(гидроксиметил) хромен-4-она.

Смесь 3 г (11 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 5, 2,88 г (11 ммоль) гидрохлорида 6-фтор-3-(4-пиперидинил)-бензо[d]изоксазола, 2,16 г (26 ммоль) бикарбоната натрия и каталитического количества иодида калия в 80 мл ацетонитрила нагревают с обратным холодильником в течение 48 ч. Смесь охлаждают, выливают в 100 мл воды и экстрагируют 100 мл хлороформа. Слой хлороформа промывают водой, сушат над сульфатом натрия и упаривают. Остаток суспендируют в этиловом эфире, фильтруют и сушат в вакууме, при этом получают 2 г 7-[3-[4-(6-фторбензо[d] изоксазол-3-ил) пиперидин-1-ил] пропокси]-2-(гидроксиметил)-хромен-4-она, выход 40%.

ЯМР-спектр (CDCl₃): 2,0-2,2 (m, 8H),
 $2,60 (t, J = 7,2 \text{ Гц}, 2H, N-CH_2-CH_2-CH_2-O), 3,10 (d+m, 3H, \text{пиперидин-}2H_e, -4H \text{ и } -6H_e), 4,13 (t, J = 6,6 \text{ Гц}, 2H, O-CH_2-CH_2-CH_2), 4,58 (s, 3H, CH_2OH), 6,41 (s, 1H, 3-H), 6,89 (d, J=2,1 \text{ Гц}, 1H, 8-H), 6,94 (dd, J=8,7 \text{ и } 2,1 \text{ Гц}, 1H, 6-H), 7,07 (td, J=8,7 \text{ и } 2,4 \text{ Гц}, 1H, \text{бензизоксазол-}5H), 7,25 (dd, J=8,7 \text{ и } 2,4 \text{ Гц}, 1H, \text{бензизоксазол-}7H), 7,71 (dd, J=8,7 \text{ и } 5,1 \text{ Гц}, 1H, \text{бензизоксазол-}4H), 8,04 (d, J=8,7 \text{ Гц}, 1H, 5-H).$

Гидрохлорид: Полученный продукт растворяют в смеси хлороформ:метанол (3: 1) и осаждают при добавлении раствора HCl в

метаноле, при этом получают 1,4 г гидрохлорида 7-[3-[4-(6-фторбензо[d]изоксазол-3-ил) пиперидин-1-ил] пропокси]-2-(гидроксиметил)-хромен-4-она в виде твердого вещества, т. пл. 248-251°C.

ИК-спектр (KBr): 3300, 2500, 1648, 1603, 1439, 1329, 1122, 1094 см⁻¹.

Пример 7: 0,025% состав для инъекций

Состав композиции на 1 ампулу

Соединение согласно примеру 3 - 0,5 мг

Метил п-гидроксibenзоат - 1,0 мг

Пропил п-гидроксibenзоат - 0,1 мг

Бидистиллированная вода - Довести до 2,0 мл

Пример 8: состав 0,1% раствора для орального введения

Состав композиции на 100 мл

Соединение согласно примеру 3 - 100 мг

Метил п-гидроксibenзоат - 135 мг

Пропил п-гидроксibenзоат - 15 мг

Сорбитол 70% - 20 мг

Сахарин натрия - 50 мг

Апельсиновая эссенция - 0,25 мл

Дистиллированная вода - Довести до 100 мл

Пример 9: состав таблетки, содержащей 1 мг активного соединения

Состав композиции на 1 таблетку

Соединение согласно примеру 3 - 1,0 мг

Кукурузный крахмал - 32,4 мг

Тальк - 4,5 мг

Гидрогенизированное касторовое масло - 1,5 мг

Лактоза - До 150,0 мг

Пример 10: состав таблетки, содержащей 5 мг активного соединения

Состав композиции на 1 таблетку

Соединение согласно примеру 3 - 5,0 мг

Кукурузный крахмал - 43,2 мг

Тальк - 6,0 мг

Гидрогенизированное касторовое масло - 2,0 мг

Лактоза - До 200,0 мг

Пример 11: состав таблетки, содержащей 10 мг активного соединения

Состав композиции на 1 таблетку

Соединение согласно примеру 3 - 10,0 мг

Кукурузный крахмал - 40,0 мг

Лаурилсульфат натрия - 0,50 мг

Кукурузный крахмал (предварительно желатинизированный) - 8,00 мг

Стеарат магния - 1,20 мг

Лактоза - До 240,00 мг

Пример 12: состав 1% крема для наружного применения

Состав композиции весом 100 г

Соединение согласно примеру 3 - 1,0 г

Изопропил миристат - 9,00 г

Цетостеариловый спирт - 6,00 г

Пропиленгликоль - 3,00 г

Полиглицоловый эфир жирных кислот - 5,00 г

Дециловый эфир олеиновой кислоты - 6,00 г

Ароматизатор - 0,30 г

Метил п-гидроксibenзоат - 0,15 г

Пропил п-гидроксibenзоат - 0,02 г

Этил п-гидроксibenзоат - 0,03 г

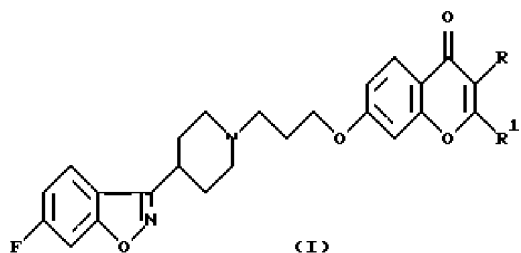
Деминерализованная вода - Довести до 100,00 г

Специалисту должно быть понятно, что приведенные примеры использованы в качестве иллюстрации и не должны ограничивать объем изобретения, предполагающий различные варианты и

модификации и представленный в
нижеследующей формуле изобретения.

Формула изобретения:

1. Производные 7-[3-[4-(6-фторбензо[d]
изоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил] пропокси]
хромен-4-она формулы I



где R означает водород, CHO,
CH₂OR₂ или COOH;

R₁ означает водород или CH₂OH;

R₂ означает алкил, содержащий от 1 до 4
атомов углерода при условии, что один из
заместителей R и R₁ является водородом,

а также их фармацевтически приемлемые
соли.

2. Соединения формулы I по п. 1,
отличающиеся тем, что R означает CHO,
CH₂OR₂ или COOH и R₁ означает водород
или R означает водород и R₁ означает CH₂OH.

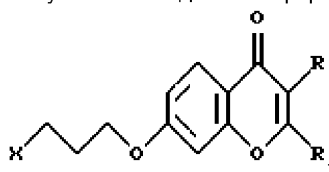
3. Соединения формулы I по п. 1,
отличающиеся тем, что эти соединения, а
также их фармацевтически приемлемые
аддитивные соли предназначены для
использования при лечении психоза и
шизофрении.

4. Соединения формулы I по п. 1 или 2,
отличающиеся тем, что они предназначены
для приготовления фармацевтической
композиции для лечения психоза и
шизофрении.

5. Фармацевтическая композиция для
ингибирования D₂-, 5-HT_{2A}- и H₁-рецепторов,
содержащая эффективное количество
соединения формулы I по п. 1 или 2 или его
фармацевтически приемлемой соли, и
фармацевтически приемлемый носитель.

6. Способ ингибирования D₂-, 5-HT_{2A}- и
H₁-рецепторов при лечении психоза и
шизофрении путем введения эффективного
количества соединения формулы I по п. 1 или
2 или его фармацевтически приемлемой
аддитивной соли.

7. Способ получения соединений формулы
I или их солей, заключающийся в том, что
предусматривает взаимодействие
промежуточных соединений формулы II

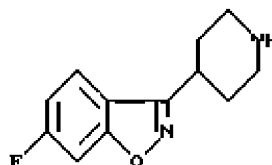


(II)

где R и R₁ определены для формулы I;

X является галогеном, предпочтительно
хлором или бромом,

с промежуточными соединениями
формулы III



(III)

для получения соединений формулы I с
последующей необязательной обработкой
соответствующей кислотой для получения их
фармацевтически приемлемых солей.

Таблица 1

Соединение	D ₂	5-HT _{2A}
Пример 1	1,31x10 ⁻⁸	2,11x10 ⁻⁹
Пример 2	1,28x10 ⁻⁸	5,94x10 ⁻¹⁰
Пример 2' (ES 9600323)	1,72x10 ⁻⁸	3,08x10 ⁻⁹
Галоперидол	1,37x10 ⁻⁸	1,04x10 ⁻⁷

Таблица 2

Соединение	H ₁
Пример 3	3,39x10 ⁻¹⁰
Пример 6	1,01x10 ⁻⁹
Пример 2' (ES 9600323)	1,20x10 ⁻⁹
Прометазин	8,93x10 ⁻¹⁰

Таблица 3

Соединение	Подъем на сетку ID_{50}	Каталепсия ED_{50}	$TI=ED_{50}/ID_{50}$
Пример 3	0,21	6,79	32,3
Пример 6	5,87	>100 (*)	>17 (*)
Пример 2' ES 9600323	0,25	3,8	15,2
Галоперидол	0,32	2,00	5,25

(*) - не определено

RU 2 1 7 9 5 5 6 C 2

RU 2 1 7 9 5 5 6 C 2