



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 216 545** ⁽¹³⁾ **C2**

(51) МПК⁷ **C 07 D 401/04, 401/14, 403/04, 403/14, 413/04, 413/14, 417/04, 417/14, C 07 C 49/84, A 61 K 31/4453, 31/496, A 61 P 23/00, 25/18**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 96110214/04, 27.10.1994
 (24) Дата начала действия патента: 27.10.1994
 (30) Приоритет: 28.10.1993 US 08/144,265
 25.10.1994 US 08/329,000
 (43) Дата публикации заявки: 20.08.1998
 (46) Дата публикации: 20.11.2003
 (56) Ссылки: US 5077405 A, 31.12.1991. SU 703021, 05.12.1979. US 4590196 A, 20.05.1986. US 5030639 A, 09.07.1991. WO 92/06689 A1, 16.04.1992. EP 190472 A1, 16.12.1986. EP 457908 A1. 27.11.1991.
 (85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 28.05.1996
 (86) Заявка РСТ: US 94/12054 (27.10.1994)
 (87) Публикация РСТ: WO 95/11680 (04.05.1995)
 (98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Н.Г.Лебедевой, рег.№ 112

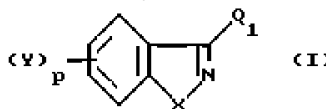
(71) Заявитель: АВЕНТИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ИНК. (US)
 (72) Изобретатель: СТРУПЧЕВСКИЙ Джозеф (US), ХЕЛСЛИ Гровер К. (US), ГЛАМКОВСКИЙ Эдвард Дж. (US), ЧИАНГ Юлин (US), БОРДО Кеннет Дж. (US), НЕМОТО Питер А. (US), ТЕГЕЛЕР Джон Дж. (US)
 (73) Патентообладатель: АВЕНТИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ИНК. (US)
 (74) Патентный поверенный: Лебедева Наталья Георгиевна

RU 2 2 1 6 5 4 5 C 2

(54) ГЕТЕРОАРИЛ-1-ПИПЕРИДИНЫ И ПИПЕРАЗИНЫ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ, СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПСИХОЗОВ И ОСЛАБЛЕНИЯ БОЛИ

(57) Описываются гетероарил-1-пиперидины и пиперазины общей формулы (I), где X представляет собой O, S, NH или M(R₂), R₂ выбран из группы: бензоил, (C₂-C₁₈)алканоил и алкоксикарбонил, p = 1, Y - водород, хлор, фтор, Q - пиперидинил или пиперазинил, замещенный в 1 положении Y₂, Y₂ выбирают из 21 группы. Описываются также фармацевтическая композиция на основе этих соединений, способ ослабления боли и лечения психозов с использованием соединений, а также

1-[4-(3-хлорпропокси)-3-метоксифенил]-2-гидроксиэтанон, являющийся исходным соединением в синтезе соединений формулы (I). Технический результат - антипсихотические и анальгетические свойства соединений позволяют использовать их для ослабления боли и лечения психозов. 13 с. и 112 з. п. ф-лы, 2 табл.



RU 2 2 1 6 5 4 5 C 2



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 216 545** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 401/04, 401/14,**
403/04, 403/14, 413/04, 413/14,
417/04, 417/14, C 07 C 49/84, A 61
K 31/4453, 31/496, A 61 P 23/00,
25/18

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 96110214/04, 27.10.1994
(24) Effective date for property rights: 27.10.1994
(30) Priority: 28.10.1993 US 08/144,265
25.10.1994 US 08/329,000
(43) Application published: 20.08.1998
(46) Date of publication: 20.11.2003
(85) Commencement of national phase: 28.05.1996
(86) PCT application:
US 94/12054 (27.10.1994)
(87) PCT publication:
WO 95/11680 (04.05.1995)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. N.G.Lebedevoj, reg.№ 112

(71) Applicant:
AVENTIS FARMAS'JuTIKALZ INK. (US)
(72) Inventor: STRUPChEVSKIJ Dzhozef (US),
KhELSLI Grover K. (US), GLAMKOVSKIJ Ehdvard
Dzh. (US), ChLANG Julin (US), BORDO Kennet
Dzh. (US), NEMOTO Piter A. (US), TEGELER
Dzhon Dzh. (US)
(73) Proprietor:
AVENTIS FARMAS'JuTIKALZ INK. (US)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) HETEROARYL-1-PIPERIDINES AND PIPERAZINES, PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF, METHOD FOR TREATMENT OF PSYCHOSIS AND PAIN RELIEF

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy. SUBSTANCE: invention describes heteroaryl-1-piperidines and piperazines of the general formula (I)



represents oxygen, sulfur atom, NH or N(R₂); R₂ is taken among the group: benzoyl, (C₂-C₁₈)-alkanoyl and alkoxy-carbonyl; p = 1; Y means hydrogen, chlorine, fluorine

atom; Q means piperidinyl or piperazinyl substituted with Y₂ at position 1; Y₂ is taken among 21 group. Invention describes also pharmaceutical composition based on these compounds, method for pain relief and treatment of psychosis using compounds and 1-[4-(3-chloropropoxy)-3-methoxyphenyl]-2-hydroxyethanone as the parent compound for synthesis of compounds of the formula (I). Antipsychotic and analgetic properties of compounds allow their using for pain relief and for treatment of psychosis. EFFECT: valuable medicinal properties of compounds. 125 cl, 2 tbl

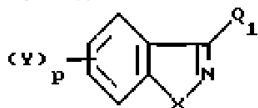
RU 2 216 545 C 2

RU 2 216 545 C 2

Текст описания в факсимильном виде (см. графическую часть)г

Формула изобретения:

1. Гетероарил-1-пиперидины и пиперазины формулы (I)



где X представляет собой -O-, -S-, -NH- или -N(R₂)-;

R₂ выбран из группы, включающей бензоил, (C₂-C₁₈) алканоил и алкоксикарбонил;

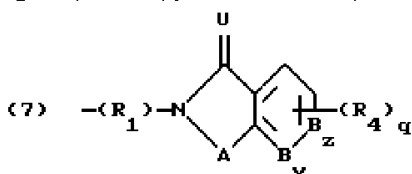
p = 1;

Y представляет собой водород, хлор, фтор;

Q₁ представляет собой



где Z представляет собой -CH- или -N-; Y₂ выбран из группы, включающей



где R₁ представляет собой -CR₂₄R₂₇-(CR₂₃R₂₄)_n-CR₂₄R₂₇-, где n = 0, 1, 2 или 3; или -CHR₂₄-CH=CH-CHR₂₄-, связь -CH=CH- является цис или транс; R₂₃ представляет собой водород, (C₁-C₁₈) линейный алкил, гидрокси или (C₂-C₁₈) алканоилокси; R₂₄ представляет собой водород или (C₁-C₁₈) линейный алкил; R₂₇ представляет собой водород, или R₂₄ и R₂₇, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C=O;

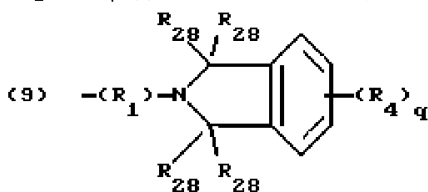
A представляет собой -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=CH₂)-, -C(=O)CH₂-, -CR₂₆=N- или -CR₂₅R₂₆-; R₂₅ представляет собой водород, гидрокси или (C₂-C₁₈) алканоилокси; R₂₆ представляет собой водород или (C₁-C₆) алкил;

один из B_y и B_z представляет собой CH или N, а другой обозначает CH;

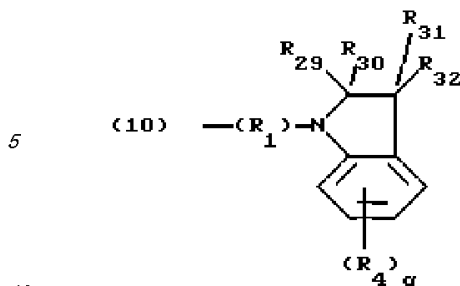
U представляет собой O или S;

q = 1 или 2;

R₄ представляет собой водород, низший алкил, низший алкокси, гидрокси, три(C₁-C₆) алкилсилилокси, amino, (C₂-C₁₈) ациламино, (C₂-C₁₈) алканоил, хлор, фтор, -O-C(=O)- (C₁-C₁₈ прямой или разветвленный)алкил; исключая соединения, где U представляет собой O, A представляет собой -C(=O)-, и B_y и B_z оба представляют собой CH;

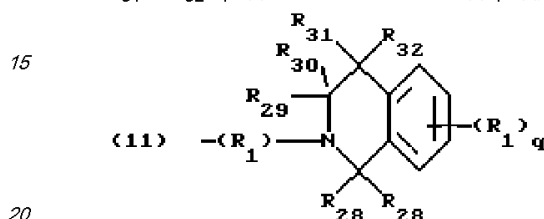


где R₁, R₄ и q - такие, как указано выше; R₂₈ представляет собой водород или фенил;



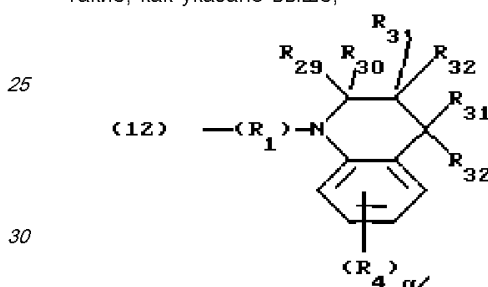
5

где R₁, R₄ и q - такие, как указано выше; R₂₉ и R₃₀ представляют собой водород; R₃₁ и R₃₂ представляют собой водород;



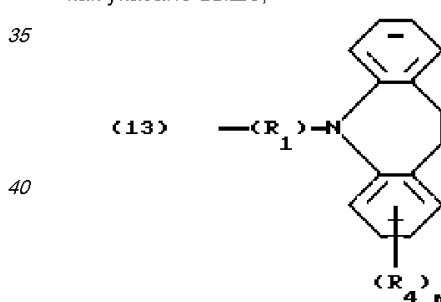
10

где R₁, R₄, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂ и q - такие, как указано выше;



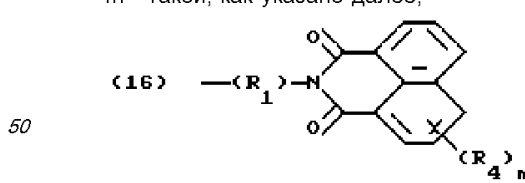
15

где R₁, R₄, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂ и q - такие, как указано выше;



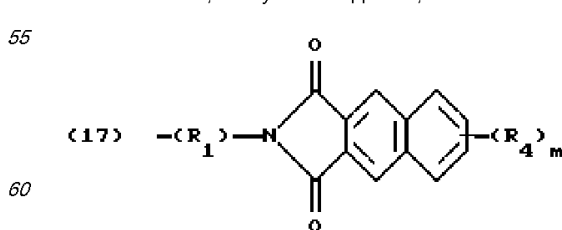
20

где R₁ и R₄ - такие, как указано выше; m - такой, как указано далее;



25

где R₁ и R₄ - такие, как указано выше; m - такой, как указано далее;

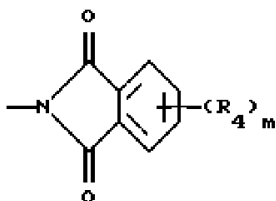


30

где R₁ и R₄ - такие, как указано выше; m - такой, как указано далее;

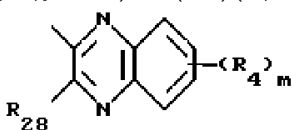
(18) -R₁-O-R'₁₂ где R'₁₂ выбран из группы, включающей:

(C₁-C₁₈ прямой или разветвленный)алкил;
 -C(=O)-(C₁-C₁₈ прямой или
 разветвленный)алкил; -C(=O)-NR₁₃R₁₄,
 где R₁₃ представляет собой (C₁-C₁₈)
 алкильную группу и R₁₄ представляет собой
 водород, (C₁-C₁₈) алкил; и

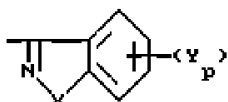


где R₄ такой, как указано выше,
 m - такой, как указано далее;
 (19) -R₁-NR₁₈R₁₉

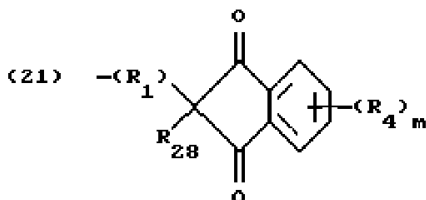
где R₁₈ и R₁₉ независимо выбраны из
 группы, включающей водород, при условии,
 что только один из R₁₈ и R₁₉ представляет
 собой водород, -C(=O)-пиридил,
 -(C₁-C₁₈ прямой или разветвленный)алкил;
 -(C₁-C₁₈ алкил) OC(=O)(C₁-C₁₈алкил); и



где NR₁₈R₁₉, взятые вместе, образуют
 кольцевую структуру, выбранную из группы,
 включающей пиперидинил и морфолинил, где
 пиперидинильное кольцо замещено

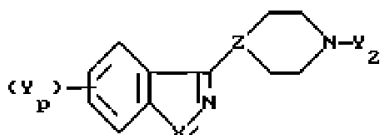


где X, Y, p, R₁, R₄ и R₂₈ - такие, как
 указано выше;
 m - такой, как указано далее;
 (20) -R₁-S-R'₁₂
 где R₁ и R'₁₂ - такие, как указано выше; и

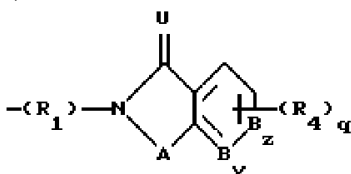


где R₁, R₄ и R₂₈ - такие, как указано выше;
 m = 1, 2 или 3;
 все их геометрические, оптические и
 стерео изомеры или их фармацевтически
 приемлемые соли присоединения кислот.

2. Соединение по п. 1, представленное
 формулой



3. Соединение по п. 2, где
 Y₂ представляет собой



4. Соединение по п. 3, где A представляет

собой -CH(OH)-, B_y и B_z представляют собой
 CH и U представляет собой O.

5. Соединение по п. 4, где X представляет
 собой -O-.

6. Соединение по п. 5, представляющее
 собой

2-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пип
 еридинил] этил]

-2,3-дигидро-3-гидрокси-1H-изоиндол-1-он или
 2-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пип
 еридинил] этил]

10 -3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-иловый
 эфир декановой кислоты, или его
 фармацевтически приемлемые соли
 присоединения кислот.

7. Соединение по п. 4, где X представляет
 собой -S-.

8. Соединение по п. 7, представляющее
 собой

2-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизотиазол-3-ил)-1-пип
 еридинил] этил]

20 -2,3-дигидро-3-гидрокси-1H-изоиндол-1-он,
 или его фармацевтически приемлемые соли
 присоединения кислот.

9. Соединение по п. 4, где X представляет
 собой -NH-.

10. Соединение по п. 9, представляющее
 собой

25 2-[2-[4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-пиперазин
 ил] этил]

-2,3-дигидро-3-гидрокси-1H-изоиндол-1-он,
 или его фармацевтически приемлемые соли
 присоединения кислот.

30 11. Соединение по п. 3, где A
 представляет собой -C(=S)-, B_y и
 B_z представляют собой CH и U представляет
 собой O.

12. Соединение по п. 11, где X
 представляет собой -O-.

35 13. Соединение по п. 12, представляющее
 собой
 N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пип
 еридинил] этил] тиафталимид, или его
 фармацевтически приемлемые соли
 присоединения кислот.

40 14. Соединение по п. 3, где A
 представляет собой -C(=S)-, B_y и
 B_z представляют собой CH и U представляет
 собой S.

45 15. Соединение по п. 14, где X
 представляет собой -O-.

16. Соединение по п. 15, представляющее
 собой

N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пип
 еридинил] этил] -1,3-бис-тиафталимид, или
 его фармацевтически приемлемые соли
 присоединения кислот.

50 17. Соединение по п. 3, где A
 представляет собой -C(CH₃)OH-, B_y и
 B_z представляют собой CH и U представляет
 собой O.

55 18. Соединение по п. 17, где X
 представляет собой -O-.

19. Соединение по п. 18, представляющее
 собой

60 2,3-дигидро-2-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол
 -3-ил)-1-пиперидинил] этил]

-3-гидрокси-3-метил-1H-изоиндол-1-он, или
 его фармацевтически приемлемые соли
 присоединения кислот.

20. Соединение по п. 3, где A
 представляет собой -CH(CH₃)-, B_y и
 B_z представляют собой CH и U представляет
 собой O.

21. Соединение по п. 20, где X представляет собой -O-

22. Соединение по п. 21, представляющее собой

2-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этил]

-2,3-дигидро-3-метил-1H-изоиндол-1-он, или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

23. Соединение по п. 3, где A представляет собой -C(=CH₂)-, B_y и B_z представляют собой СН и U представляет собой O.

24. Соединение по п. 23, где X представляет собой -O-

25. Соединение по п. 24, представляющее собой

2,3-дигидро-2-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этил]

-3-метил-1H-изоиндол-1-он, или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

26. Соединение по п. 3, где A представляет собой -CH₂-, B_y и B_z представляют собой СН и U представляет собой O.

27. Соединение по п. 26, где X представляет собой -O-

28. Соединение по п. 27, представляющее собой

2-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этил]

-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он, или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

29. Соединение по п. 3, где A представляет собой -C(=O)CH₂-, B_y и B_z представляют собой СН и U представляет собой O.

30. Соединение по п. 29, где X представляет собой -O-

31. Соединение по п. 30, представляющее собой

N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этил]

-1,2,3,4-тетра-гидроизохинолин-1,3-дион, или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

32. Соединение по п. 3, где A представляет собой -C(=O)-, B_y представляет собой СН, B_z представляет собой N и U представляет собой O.

33. Соединение по п. 32, где X представляет собой -O-

34. Соединение по п. 33, представляющее собой

N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этил] -6-пирроло[3,4-b]

пиридин-5,7-дион, или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

35. Соединение по п. 3, где A представляет собой -CR₂₆=N-, B_y и B_z представляют собой СН и U представляет собой O.

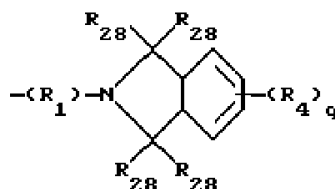
36. Соединение по п. 35, где X представляет собой -O-

37. Соединение по п. 36, представляющее собой

3-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этил] -2-метил-3H-хиназолин-4-он,

или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

38. Соединение по п. 2, где Y₂ представляет собой



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

-5-

39. Соединение по п. 38, где X представляет собой -O- и Z представляет собой -CH-

40. Соединение по п. 39, выбранное из группы, включающей:

4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-[3-(2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пропил] пиперидин,

4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-[(2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)этил] пиперидин,

4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-[2-(5-фтор-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)этил] пиперидин,

4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-[2-(2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пропил] пиперидин,

N-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] -2-гидрокси-1-пропил] -2,3-дигидро-1H-изоиндол,

N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этил]

-2,3-дигидро-5-(триизопропилсилил)окси-1H-изоиндол,

N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этил]

-2,3-дигидро-5-гидрокси-1H-изоиндол и

[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]

-1-(2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)этанон, или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

41. Соединение по п. 38, где X представляет собой -NH- и Z представляет собой -CH-

42. Соединение по п. 41, представляющее собой

4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-[2-(2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)этил] пиперидин или

4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-[2-(5-фтор-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)этил] пиперидин,

или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

43. Соединение по п. 38, где X представляет собой -NH- и Z представляет собой -N-

44. Соединение по п. 43, представляющее собой

4-(1H-индазол-3-ил)-1-[2-(2,3-дигидро-5-фтор-1H-изоиндол-2-ил)этил] пиперазин,

4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-[2-(2,3-дигидро-4-метил-1H-изоиндол-2-ил)этил] пиперазин,

4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-[2-(2,3-дигидро-5-метил-1H-изоиндол-2-ил)этил] пиперазин или

4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-[2-(5-фтор-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)этил] пиперазин,

или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

45. Соединение по п. 43, представляющее собой

4-(1H-индазол-3-ил)-1-[2-(2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)этил] пиперазин,

4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-[2-(2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)этил] пиперазин или

4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-[3-(2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)пропил] пиперазин, или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

46. Соединение по п. 38, где X

представляет собой -N(R₂)-и Z представляет собой -N-.

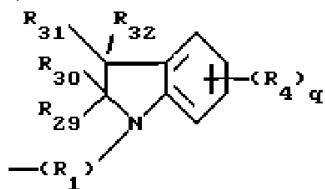
47. Соединение по п. 46, представляющее собой 4-(1-деcanoил-6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-[2-(2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)этил] пиперазин, или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

48.

6-Фтор-3-[4-[2-(2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)этил]-1-пиперазинил]

-N-фенил-1H-индазол-1-карбоксамид или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

49. Соединение по п. 2, где Y₂ представляет собой

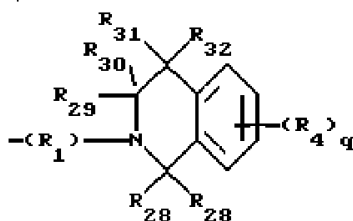


50. Соединение по п. 49, где X представляет собой -O- и Z представляет собой -CH-.

51. Соединение по п. 50, представляющее собой

2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-1-(2,3-дигидроиндол-1-ил)этанон, или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

52. Соединение по п. 2, где Y₂ представляет собой



53. Соединение по п. 52, где X представляет собой -O- и Z представляет собой -CH-.

54. Соединение по п. 53, представляющее собой

1-(1,2,3,4-тетрагидро-1H-изохинолин-2-ил)-2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этанон,

N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этил]

-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин,

2-(1,2,3,4-тетрагидро-1H-изохинолин-2-ил)-1-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этанон,

N-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-2-гидрокси-1-пропил]

-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин или

6,7-диметокси-2-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]

-2-гидрокси-1-пропил]

-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

55. Соединение по п. 52, где X представляет собой -NH- и Z представляет собой -CH-.

56. Соединение по п. 55, представляющее собой

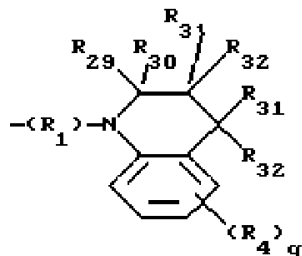
N-[2-[4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-пиперидинил] этил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

57. Соединение по п. 52, где X представляет собой -NH- и Z представляет собой -N-.

58. Соединение по п. 57, представляющее собой

5 N-[2-[4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинил] этил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин или 2-[4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинил]-1-(1,2,3,4-тетрагидро-1H-изохинолин-2-ил)этанон, или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

10 59. Соединение по п. 2, где Y₂ представляет собой



15

20

60. Соединение по п. 59, где X представляет собой -O- и Z представляет собой -CH-.

61. Соединение по п. 60, представляющее собой

25

1-(1,2,3,4-тетрагидро-1H-хинолин-1-ил)-2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этанон,

N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин или

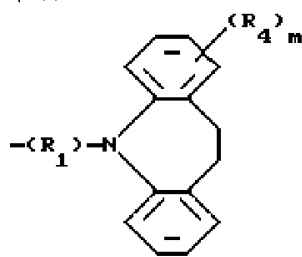
30

N-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-2-гидрокси-1-пропил]

-1,2,3,4-тетрагидрохинолин, или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

35

62. Соединение по п. 2, где Y₂ представляет собой



40

45

63. Соединение по п. 62, представляющее собой

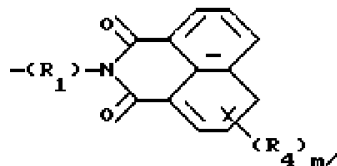
N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] ацетил]

50

-10,11-дигидро-5H-дибенз[b, f] азепин, или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

64. Соединение по п. 2, где Y₂ представляет собой

55



60

65. Соединение по п. 64, где R₁ представляет собой -CH₂CH₂-.

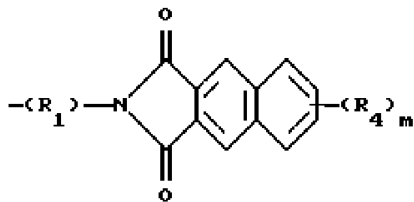
66. Соединение по п. 65, представляющее собой

6-хлор-2-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этил]-1H-бенз[d, e] изохинолин-1,3(2H)-дион, или его

-6-

фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

67. Соединение по п. 2, где Y_2 представляет собой



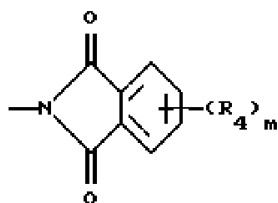
68. Соединение по п. 67, где R_1 представляет собой $-CH_2CH_2-$.

69. Соединение по п. 68, представляющее собой

N-2-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этил] -2,3-нафталимид, или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

70. Соединение по п. 2, где Y_2 представляет собой $-R_1-O-R'_{12}$.

71. Соединение по п. 70, где R'_{12} представляет собой



72. Соединение по п. 71, представляющее собой

N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этокси] фталимид, или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

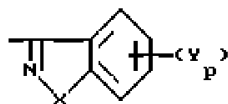
73. Соединение по п. 2, где Y_2 представляет собой $-R_1NR_{18}R_{19}$.

74. Соединение по п. 73, где R_{18} представляет собой водород и R_{19} представляет собой $-(C=O)$ -пиридил.

75. Соединение по п. 74, представляющее собой

N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этил] -3-пиридинкарбоксамид, или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

76. Соединение по п. 73, где $NR_{18}R_{19}$ образует кольцевую структуру, выбранную из группы, включающей пиперидинил, где пиперидинильное кольцо замещено

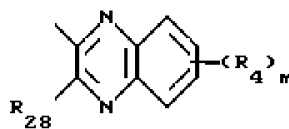


где X, Y и p - такие, как указано выше.

77. Соединение по п. 76, представляющее собой

1,2-бис-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этан или 1,2-бис-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] -2-гидроксипропан, или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

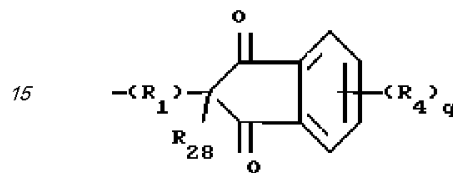
78. Соединение по п. 72, где R_{18} представляет собой водород и R_{19} представляет собой



79. Соединение по п. 78, представляющее собой

N-[2-[4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-пиперидинил] этил] -3-фенил-2-хиноксалинамин, или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

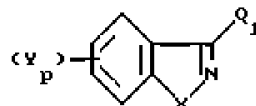
80. Соединение по п. 2, где Y_2 представляет собой



81. Соединение по п. 80, представляющее собой

2-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этил] -2-фенил-1,3-индандион, или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

82. Гетероарил-1-пиперидины и пиперазины формулы A



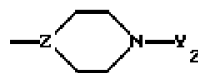
где X представляет собой $-O-$, $-S-$, $-NH-$ или $-N(R_2)-$;

R_2 выбран из группы, включающей бензоил и (C_2-C_{18}) алканоил;

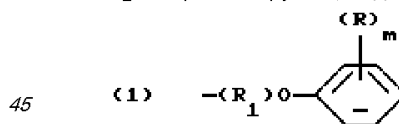
p = 1;

Y представляет собой водород, хлор, фтор или низший алкокси;

Q_1 представляет собой:



где Z представляет собой $-CH-$ или $-N-$; Y_2 выбран из группы, содержащей



где R_1 представляет собой $-CR_{24}R_{27}$ ($CR_{23}R_{24})_n-CR_{24}R_{27}$, где n = 0, 1, 2 или 3; или $-CHR_{24}-CH=CH-CHR_{24}-$, связь $-CH=CH-$ является цис или транс; R_{23} представляет собой водород, (C_1-C_{18}) линейный алкил, гидрокси или (C_2-C_{18}) алканоилокси;

R_{24} представляет собой водород или (C_1-C_{18}) линейный алкил; R_{27} представляет собой водород, или R_{24} и R_{27} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $C=O$;

R и m - такие, как указано далее;

при условии, что R_{23} не представляет собой водород или (C_1-C_6) линейный алкил, когда R_{27} представляет собой водород и R_{24} представляет собой водород или (C_1-C_6) линейный алкил; при условии, что R_{24} не представляет собой водород или (C_1-C_6) линейный алкил, когда R_{27} представляет собой водород и n = 0, или

60

где R_1 представляет собой $-CR_{24}R_{27}$ ($CR_{23}R_{24})_n-CR_{24}R_{27}$, где n = 0, 1, 2 или 3; или $-CHR_{24}-CH=CH-CHR_{24}-$, связь $-CH=CH-$ является цис или транс; R_{23} представляет собой водород, (C_1-C_{18}) линейный алкил, гидрокси или (C_2-C_{18}) алканоилокси;

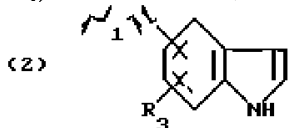
R_{24} представляет собой водород или (C_1-C_{18}) линейный алкил; R_{27} представляет собой водород, или R_{24} и R_{27} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $C=O$;

R и m - такие, как указано далее;

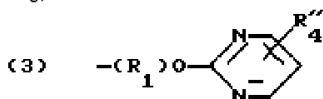
при условии, что R_{23} не представляет собой водород или (C_1-C_6) линейный алкил, когда R_{27} представляет собой водород и R_{24} представляет собой водород или (C_1-C_6) линейный алкил; при условии, что R_{24} не представляет собой водород или (C_1-C_6) линейный алкил, когда R_{27} представляет собой водород и n = 0, или

-7-

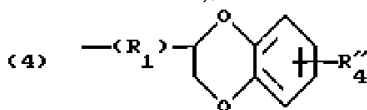
когда R₂₇ представляет собой водород и R₂₃ представляет собой водород или (C₁-C₆) линейный алкил;



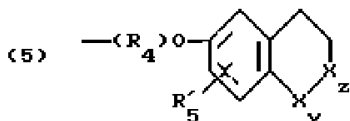
где R₁ - такой, как указано выше;
R₃ представляет собой водород или -OCH₃;



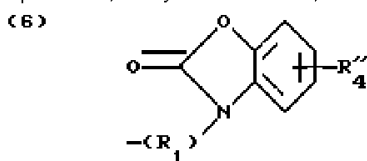
где R₁ - такой, как указано выше;
R₄ представляет собой водород, низший алкил, низший алкокси, гидроксил, амино, (C₂-C₇) ациламино, (C₂-C₁₈) алканоил, хлор, фтор, бром или -O-C(=O)-(C₁-C₁₈ прямой или разветвленный алкил);



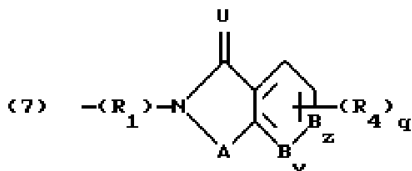
где R₁ и R₄ - такие, как указано выше;



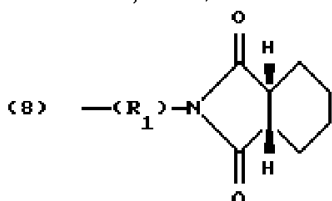
где один из X_y или X_z представляет собой -C(=O)-, а другой представляет собой -CH₂-;
R₅ представляет собой низший алкокси,
R₁ - такой, как указано выше;



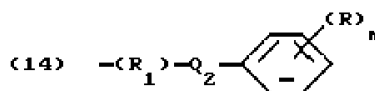
где R₁ - такой, как указано выше;
R₄ представляет собой (C₁-C₆) алканоил;



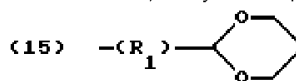
где A представляет собой -C(=O)-;
оба B_y и B_z представляют собой CH;
U представляет собой O;
q = 1 или 2, R₁ - такой, как указано выше;
R₄ представляет собой водород, низший алкил, низший алкокси, гидроксил, три(C₁-C₆) алкилсиллокси, амино, (C₂-C₁₈) ациламино, (C₂-C₁₈) алканоил, хлор, фтор, бром или -O-C(=O)-(C₁-C₁₈ прямой или разветвленный)алкил;



где R₁ - такой, как указано выше;



5 где R₁ - такой, как указано выше;
Q₂ представляет собой -S-, -NH- или -CH₂-;
R и m - такие, как указано далее;



10 где R₁ - такой, как указано выше;
(18) -R₁-O-R₁₂
где R₁₂ выбран из группы, включающей
15 водород, -C(=O)-(C₁-C₁₂ прямой или разветвленный)алкил, и -C(=O)-NR₁₃R₁₄,
где R₁₃ выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₁₂) алкил; R₁₄ выбран из группы, включающей водород и (C₁-C₁₂) алкил;

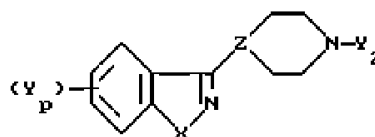
20 R₁ - такой, как указано выше;
(19) -R₁-NR₁₈R₁₉
где R₁₈ и R₁₉ независимо выбраны из группы, включающей водород, -
25 (C₁-C₁₈ прямой или разветвленный)алкил, и -(C₁-C₁₈ алкил) OC(=O) (C₁-C₁₈ алкил);
NR₁₈R₁₉, взятые вместе, образуют

кольцевую структуру, выбранную из группы, содержащей пиперидинил и морфолинил;
R₁ - такой, как указано выше;
30 (20) -R₁-S-R₁₂

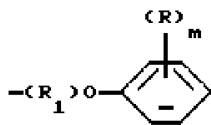
где R₁ и R₁₂ - такие, как указаны выше;
R представляет собой водород, низший алкил, низший алкокси, гидроксил, бром, амино, низший моно- или диалкиламино, низший алкилтио, циано, ациламино, трифторацетил, аминокарбонил, моноалкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, формил, -C(=O)-алкил, -C(=O)-фенил, -CH(OR₇)-алкил, или -C(=W)-алкил, алкил является (C₁-C₁₈) алкилом; W представляет собой CH₂ или N-R₉; R₇ представляет собой водород, алкил или (C₂-C₁₈) алканоил; R₉ представляет собой гидроксил, алкокси или -NHR₁₀;
R₁₀ представляет собой водород;

35 m = 1, 2 или 3;
и любая гидроксильная группа, присоединенная к алифатическому или ароматическому атому углерода, или любой первичный или вторичный атом азота могут быть ацилированы (C₄-C₁₈)алканоильной группой; кроме того, любой атом азота может быть, альтернативно, ацилирован (C₄-C₁₈) алкоксикарбонильной группой;
40 все его геометрические, оптические и стереоизомеры или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

83. Соединение по п. 82 формулы



60 84. Соединение по п. 83, где Y₂ представляет собой



85. Соединение по п. 84, где R_1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}[\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_{18})\text{алкил}]\text{CH}_2-$.

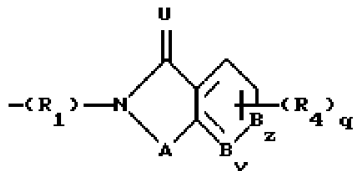
86. Соединение по п. 85, где R независимо выбран из водорода, (C_1-C_6) алкокси или $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ алканоила, и $m = 1$ или 2.

87. Соединение по п. 86, где X представляет собой -O- и Z представляет собой -CH-.

88. Соединение по п. 87, представляющее собой

4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-2-гидрокси-1-пропокси] фенилметилловый эфир,
4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-2-гидрокси-1-пропокси]-3-метоксифенилметанол или
1-[4-ацето-2-метокси]фенокси]
3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-2-пропилдеканат, или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

89. Соединение по п. 83, где Y_2 представляет собой



где A представляет собой $-\text{C}(=\text{O})-$;
 B_y и B_z оба представляют собой CH;

U представляет собой O;

R_1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}[\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_{18})\text{алкил}]\text{CH}_2-$.

90. Соединение по п. 89, где X представляет собой -O- и Z представляет собой -CH-.

91. Соединение по п. 90, представляющее собой

N-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-2-гидрокси-1-пропил] фталиимид или
1-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-3-фталиимидо-2-пропилдеканат, или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

92. Соединение по п. 82, представляющее собой

N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этил]-4-(1-деканойл)аминофталиимид или
N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этил]-4-(1-деканойл)оксифталиимид, или их фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

93. Соединение по п. 83, где Y_2 представляет собой $-\text{R}_1-\text{O}-\text{R}''_{12}$.

94. Соединение по п. 93, где R''_{12} представляет собой водород.

95. Соединение по п. 94, где X представляет собой -O-.

96. 1-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этил] циклогексанол или его фармацевтически приемлемые соли

присоединения кислот.

97.

1-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этил] циклопентанол или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

98. Соединение по п. 83, где Y_2 представляет собой $-\text{R}_1\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$.

99. Соединение по п. 98, где R_{18} и R_{19} оба представляют собой водород.

100. Соединение по п. 99, представляющее собой 3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-2-гидрокси-1-пропиламин, или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

101. Этил

3-[4-(6-фтор-1,2-бензизотиазол-3-ил)-1-пиперидинил] пропионат, этил 3-[4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинил] пропионат,

2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] ацетонитрил,

3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] пропионитрил, [4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинил] ацетонитрил или

1-[4-(3-хлорпропокси)-3-метоксифенил]-2-гидроксиэтанол, или их фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

102. Соединение по п. 82, представляющее собой

(S)-6-фтор-3-[1-(3-метоксифенил-2-метилпропил)-4-пиперидинил]-1,2-бензизоксазол или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

103.

N-(2,3-эпоксипропил)-4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)пиперидин или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

104.

1-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-2-пропанон или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

105.

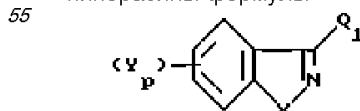
1-феноксикарбонил-3-(1-феноксикарбонил-4-пиперидинил)-1H-индазол или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

106. Соединение по п. 82, представляющее собой

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] пропокси]-3-метоксифенил]-2-гидроксиэтанол или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

107. Соединение по п. 82, представляющее собой гидрохлорид N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] этил] фталиимида.

108. Гетероарил-1-пиперидины и пиперазины формулы

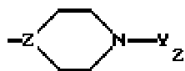


где X представляет собой $-\text{N}(\text{R}_2)-$;
 R_2 представляет $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ алкоксикарбонил;

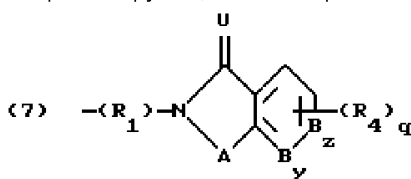
$p = 1$;

Y представляет собой водород или фтор;

Q_1 представляет собой



где Z представляет собой -CH- или -N-;
Y₂ выбран из группы, включающей



где A представляет собой -C(=O)-;
U представляет собой O;
Y₁ и Y₂ представляют собой CH;
q = 1;

R₁ представляет собой -CR₂₄R₂₇-
(CR₂₃R₂₄)_n-CR₂₄R₂₇-, где n = 0, 1, 2 или 3;
R₂₃ представляет собой водород, (C₁-C₁₈)
линейный алкил, арил, гидрокси или (C₂-C₁₈)
алканоилокси; R₂₄ представляет собой
водород или (C₁-C₁₈) линейный ал кил;
R₂₇ представляет собой водород, или
R₂₄ и R₂₇, взятые вместе с атомом углерода,
к которому они присоединены, образуют C=O;
R₄ представляет собой водород, низший
алкил, низший алкокси, гидрокси, три (C₁-C₆)
алкилсилилокси, amino, (C₂-C₁₈) ациламино,
(C₂-C₁₈) алканоил, хлор, фтор или -O-C(=O)
- (C₁-C₁₈ прямой или разветвленный)алкил,
все их геометрические, оптические и
стереоизомеры, или их фармацевтически
приемлемые соли присоединения кислот.

109. Соединение по п. 108, где X
представляет собой -N(R₂)- и Z
представляет собой -N-, где R₂ представляет
собой (C₁-C₁₈) алкоксикарбонил.

110. Соединение по п. 109,
представляющее собой
N-[2-[4-(1-деканоксикарбонил-6-фтор-1Н-инда
зол-3-ил)-1-пиперазинил] этил] фталимид или
N-[2-[4-(1-этоксикарбонил-6-фтор-1Н-индазол-
3-ил)-1-пиперазинил] этил] фталимид, или его
фармацевтически приемлемые соли
присоединения кислот.

111. Фармацевтическая композиция,
содержащая в качестве активного
ингредиента эффективное количество
соединения по любому из пп. 1, 82 и 108 и
фармацевтически приемлемый носитель.

112. Фармацевтическая композиция по п.
111, являющаяся антипсихотической
фармацевтической композицией.

113. Соединение по любому из пп. 1, 82,
106, 107 и 108 для производства
лекарственных средств для лечения психозов
и ослабления боли.

114. Фармацевтическая композиция по п.
111, являющаяся анальгетической
фармацевтической композицией.

115. Фармацевтическая композиция по п.
111, являющаяся фармацевтической
депо-композицией, где соединение по любому
из пп. 1, 82 или 108, содержит ацилированные
гидроксигруппу, аминогруппу или азот в
положении 1 индазольного кольца.

116. Фармацевтическая депо-композиция
по п. 115, где гидрокси или аминогруппа
ацилированы (C₄-C₁₈)алканоильной группой
или (C₄-C₁₈)алкоксикарбонильной группой.

117. Композиция по п. 115 или 116,
содержащая фармацевтически приемлемое

масло.

118. Композиция по п. 117, где указанное
масло выбрано из группы, включающей
кокосовое масло, арахисовое масло,
сезамовое масло, хлопковое масло,
кукурузное масло, соевое масло, оливковое
масло и сложные эфиры жирных кислот и
многоатомных спиртов.

119. Фармацевтическая депо-композиция
по п. 115, где соединение выбрано из группы,
включающей:

- 2-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пип
еридинил] этил]
- 2,3-дигидро-3-гидрокси-1Н-изоиндол-1-он,
- 2-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пип
еридинил] этил]
- 3-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-илловый
эфир декановой кислоты,
- 4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пип
еридинил] -2-гидрокси-1-пропокси]
фенилметилловый эфир,
- 4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пип
еридинил] -2-гидрокси-1-пропокси]
- 3-метоксифенилметанон,
- 1-[(4-ацето-2-метокси)фенокси]
- 3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пипер
идинил] -2-пропилдеканат,
- N-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пип
еридинил] -2-гидрокси-1-пропил] фталимид,
- 1-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пипери
динил] -3-фталимидо-2-пропилдеканат,
- N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пип
еридинил] этил]
- 4-(1-деканойл)аминофталимид,
- N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пип
еридинил] этил]
- 4-(1-деканойл)оксифталимид,
- N-[2-[4-(1-деканоксикарбонил-6-фтор-1Н-инда
зол-3-ил)-1-пиперазинил] этил] фталимид и
N-[2-[4-(1-этоксикарбонил-6-фтор-1Н-индазол-
3-ил)-1-пиперазинил] этил] фталимид, или их
фармацевтически приемлемые соли
присоединения кислот.

120. Способ ослабления боли и/или
лечения психозов, включающий введение
млекопитающему эффективного для
ослабления боли или для лечения психоза
количества соединения по любому из пп. 1, 82
или 108.

121. Способ по п. 120, где для
обеспечения длительного антипсихотического
эффекта млекопитающему вводят
композицию по любому из пп. 115-119, взятую
в количестве, достаточном для создания
длительного антипсихотического эффекта.

122. Композиция по любому из пп. 115-119
в качестве активного ингредиента
лекарственного средства, создающего
длительный антипсихотический эффект.

123.
1-[4-(3-хлорпропокси)-3-метоксифенил]-2-гид
роксиэтанон.

124. Композиция по п. 119, содержащая
фармацевтически приемлемое масло.

125. Композиция по п. 124, где указанное
масло выбрано из группы, включающей
кокосовое масло, арахисовое масло,
сезамовое масло, хлопковое масло,
кукурузное масло, соевое масло, оливковое
масло и сложные эфиры жирных кислот и
многоатомных спиртов.

Приоритет по пунктам:

28.10.1993 по пп. 1-81 и 108-110;

25.10.1994 по пп. 82-107;

28.10.1993 и 25.10.1994 по пп. 111-125 -

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

RU 2 2 1 6 5 4 5 C 2

RU ? 2 1 6 5 4 5 C 2

Перекрестная ссылка на родственную заявку.

Данная заявка является частичным продолжением заявки № 08/144265, поданной 28 октября 1993 г., которая является частичным продолжением заявки № 07/969383, поданной 30 октября 1992 г., которая является частичным продолжением заявки

RU 2216545 C2

RU 2216545 C2

№ 788269, поданной 5 ноября 1991 г. (в настоящее время аннулирована), которая является частичным продолжением заявки № 944704, поданной 5 сентября 1991 г. (в настоящее время аннулирована), которая является продолжением заявки № 619825, поданной 29 ноября 1990 г. (в настоящее время аннулирована), которая является продолжением заявки № 456790, поданной 29 декабря 1989 г. (в настоящее время аннулирована), которая является частичным продолжением заявки № 354411, поданной 19 мая 1989 г. (в настоящее время аннулирована). Описания этих заявок являются основой описания данной заявки и включены в него путем ссылки.

Предпосылки создания изобретения.

Настоящее изобретение относится к гетероарилпиперидинам, пирролидинам и пиперазинам. В частности, изобретение касается гетероарилпиперидинов, пирролидинов и пиперазинов, проявляющих антипсихотическую активность, и их применения в качестве антипсихотических лекарственных средств.

Широко распространено терапевтическое лечение больных шизофренией путем введения нейролептических лекарственных средств, таких как хлорпромазин, галоперидол, сульпирид и химически родственные соединения. Хотя подавление симптомов шизофрении было успешным, эти лекарственные средства не исцеляют больного психозом, почти определенно переносящего рецидив при прекращении медикаментозного лечения. Продолжает существовать в данной области потребность в антипсихотических лекарственных средствах для лечения психоза.

Кроме того, некоторые из известных нейролептиков дают

нежелательные побочные эффекты. Например, побочные эффекты многих антипсихотических средств включают так называемые экстрапирамидальные симптомы, такие как ригидность и тремор, непрерывная беспрерывная ходьба и поздняя дискинезия, которая вызывает гримасы и произвольные движения лица и конечностей. Обычно также ортостатическая гипотензия. Поэтому в данной области медицины существует также потребность в антипсихотических лекарственных средствах, которые дают меньше или менее сильные проявления этих обычных побочных эффектов.

Кроме того, частый и продолжительный прием нейролептиков и проблемы с соблюдением больным режима и схемы лечения также вызывают потребность в нейролептиках пролонгированного действия, которые могут быть приготовлены в форме депо препаратов с длительным высвобождением, без указанных выше побочных эффектов.

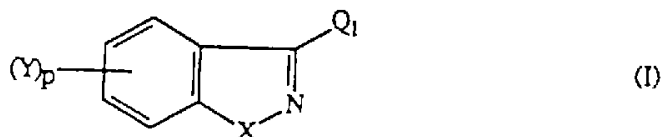
И еще, нужны лекарственные средства, которые могут вызывать другие биологические эффекты. Например, избавление от боли было давним стремлением, что привело к открытию природных и синтетических анальгетиков. Тем не менее, потребность в безопасных и эффективных анальгетиках продолжает существовать до сих пор.

Краткое изложение сущности изобретения.

Задачей настоящего изобретения является удовлетворение указанных потребностей в данной области медицины путем создания соединения формулы:

RU 2216545 C2

RU 2216545 C2



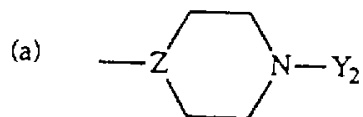
где X представляет -O-, -S-, -NH- или -N(R₂)-;

R₂ выбран из группы, состоящей из низшей алкильной, арил(низшей)алкильной, арильной, циклоалкильной, ароильной, алканоильной, алкилоксикарбонильной и фенилсульфонильной групп ;

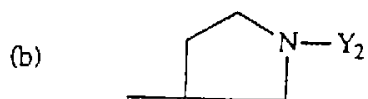
p равно 1 или 2;

Y представляет водород, низший алкил, гидроксильный, хлор, фтор, бром, иод, низший алкокси, трифторметил, нитро или амино;

Q₁ выбран из группы, состоящей из:

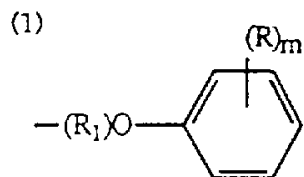


и



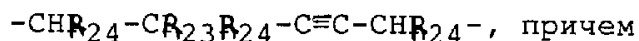
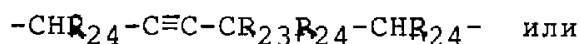
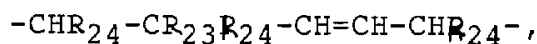
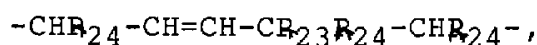
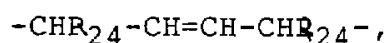
где Z представляет -CH- или -N-;

Y₂ выбран из группы, состоящей из:



где (R_1) представляет $C R_{24} R_{27} - (C R_{23} R_{24})_n - C R_{24} R_{27} -$,

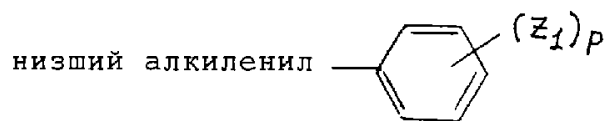
где n представляет 0, 1, 2 или 3; или



связь $-C H = C H -$ является цис или транс;

R и m указаны далее;

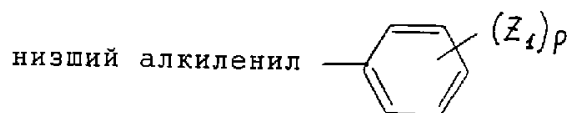
R_{23} представляет водород, алкил, арил, гидроксид, алкокси, арилокси, арилалкилокси, алканоилокси, гидроксид(низший) алкил, алкокси(низший) алкил, арилокси(низший) алкил, арилалкилокси(низший) алкил, алканоилокси(низший) алкил или



где Z_1 представляет низший алкил, $-O H -$, низший алкокси, $-C F_3$, $-N O_2$, $-N H_2$ или галоген; и

R_{24} представляет водород, алкил, арил, гидроксид(низший) алкил, алкокси(низший) алкил,

арилокси (низший) алкил, арилалкокси (низший) -
алкил, алканойл (низший) алкил или

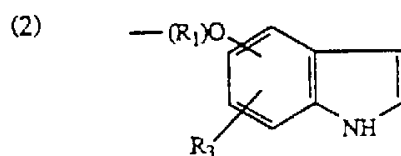


где Z_1 - такой, как указан выше;

R_{27} представляет водород; или

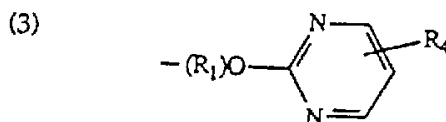
R_{24} и R_{27} , вместе с атомом углерода, к которому
они присоединены, образуют $C=O$ или $C=S$; и

R и m - такие, как указаны далее;



где R_1 такой, как указан выше; и

R_3 представляет водород или $-OCH_3$;

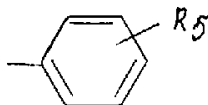


где R_1 - такой, как указан выше; и

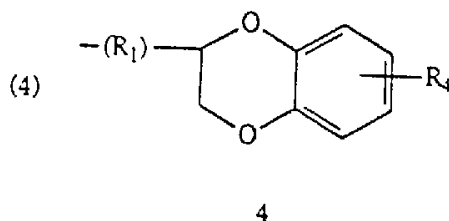
R_4 представляет водород, низший алкил, низший алкокси,
гидрокси, три (C_1-C_6) алкилсилилокси, гидрокси (низший) -
алкил, алканойлокси (низший) алкил, амино, моно- или
диалкиламино, (C_1-C_{18}) ациламино, (C_1-C_{18}) алканойл,

трифторметил, хлор, фтор, бром, нитро, $-O-C(=O)-(C_1-C_{18}$ неразветвленный или разветвленный) алкил или $-C(=O)-$ арил;

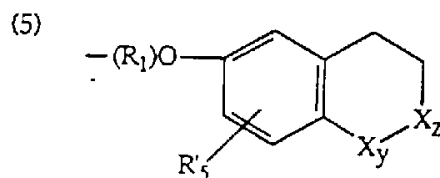
в которых арилом является фенил или



где R_5 представляет водород, низший алкил, низший алкокси, гидроксигруппа, хлор, фтор, бром, иод, низший моноалкиламино, низший диалкиламино, нитро, циано, трифторметил, трифторметокси;



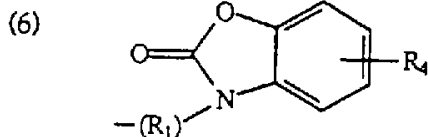
где R_1 и R_4 указаны выше;



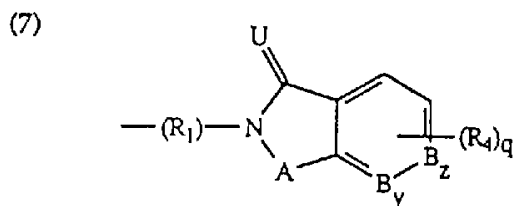
где один из символов X_y или X_z представляет $-C(=O)-$, а другой представляет $-CH_2-$; и

R'_5 представляет водород, низший алкил, низший алкокси, хлор, фтор или бром; и

R_1 указан выше;



где R_1 и R_4 указаны выше;



где А представляет $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=O)CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CR_{26}=N-$ или $-CR_{25}R_{26}-$;

R_{25} представляет водород, низший алкил, гидроксиль или алканоилокси;

R_{26} представляет водород или низший алкил;

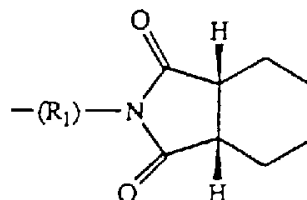
один из символов B_y и B_z представляет CH или N , а другой $-CH$;

U представляет O или S ;

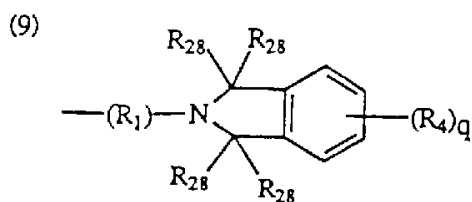
q равно 1, 2, 3 или 4, и

R_1 и R_4 указаны выше;

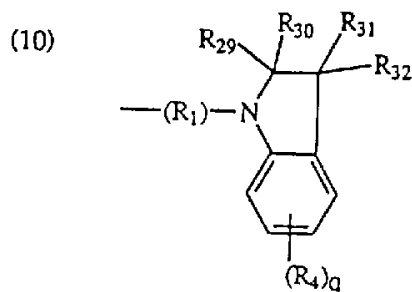
(8)



где R_1 указан выше;



где R_1 , R_4 и q указаны выше; и R_{28} представляет водород, (C_1-C_6) алкил, арил (C_1-C_6) алкил, фенил или замещенный фенил;



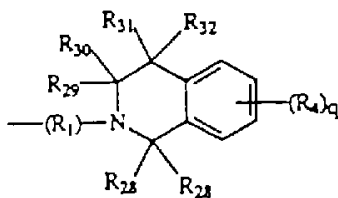
где R_1 , R_4 и q указаны выше;

R_{29} и R_{30} представляют водород, (C_1-C_6) алкил, арил (C_1-C_6) алкил, фенил или замещенный фенил;

R_{31} и R_{32} представляют водород, гидроксигруппу, (C_1-C_6) алкил, арил (C_1-C_6) алкил, фенил, замещенный фенил, гидроксиметил или $CHOR_{33}$, где R_{33} представляет (C_1-C_{18}) алканойл; или

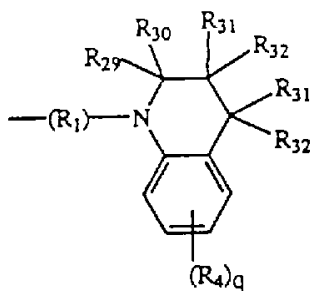
либо R_{29} и R_{30} вместе, либо R_{31} и R_{32} вместе с углеродной группой, к которой они присоединены, образуют группу $C=O$ или $C=S$;

(11)



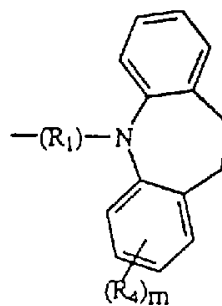
где R_1 , R_4 , R_{28} , R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{32} и q указаны выше;

(12)



где R_1 , R_4 , R_{28} , R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{32} и q указаны выше;

(13)

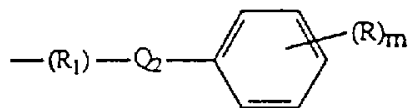


где R_1 , R_4 указаны выше и m указан далее;

RU 2216545 C2

RU 2216545 C2

(14)

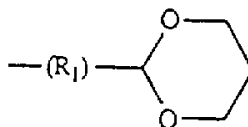


где R_1 указан выше;

Q_2 представляет S , NH или $-CH_2-$; и

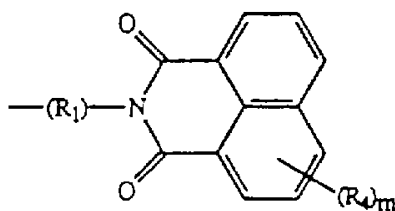
R и m указаны далее;

(15)



где R_1 указан выше;

(16)

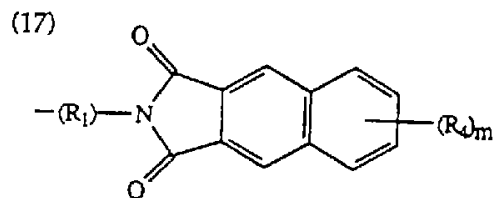


где R_1 и R_4 указаны выше, и

m указан далее;

RU 2216545 C2

RU 2216545 C2

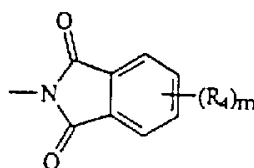


где R_1 и R_4 указаны выше, и
 m указан далее;



где R_{12} выбран из группы, состоящей из:

водорода, алкила, $-C(=O)-(C_1-C_{18}$ неразветвленного или разветвленного) алкила, $-C(=O)-NR_{13}R_{14}$, $-C(=O)-NR_{15}R_{16}$,
 $-S(=O)_2-R_{17}$ и



где R_{13} выбран из группы, состоящей из водорода и (C_1-C_{18}) -алкильных групп;

R_{14} выбран из группы, состоящей из водорода и (C_1-C_{18}) -алкильных групп;

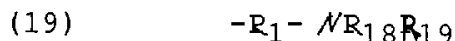
где $NR_{15}R_{16}$ вместе образуют кольцевую структуру, выбранную из группы, состоящей из пиперидинила, морфолинила и пиперазинила;

где R_{17} выбран из группы, состоящей из нижней алкильной и

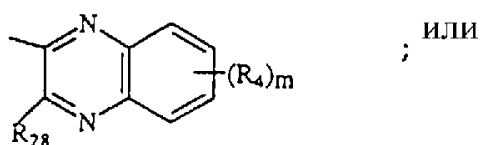
арильной групп;

где R_4 указан выше, и

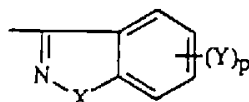
m указан далее;



где R_{18} и R_{19} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода (C_1 - C_{12} неразветвленного или разветвленного)-алкила, $-C(=O)-O-(C_1-C_{18})$ алкила, $-C(=O)-(C_1-C_{18})$ алкила, $-C(=O)$ -пиридила; или



где $\text{NR}_{18}R_{19}$ вместе образуют кольцевую структуру, выбранную из группы, состоящей из пиперидинила, морфолинила и пиперазинила, где пиперидинильное или пиперазинильное кольцо необязательно замещено на



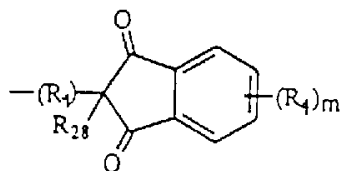
где R_1 , X , Y , p , R_4 и R_{28} указаны выше, и

m указан далее;



где R_1 и R_{12} указаны выше;

(21)



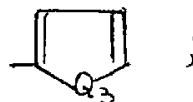
где R_1 , R_4 и R_{28} указаны выше; и

где R представляет водород, низший алкил, низший алкокси, гидроксил, карбоксил, хлор, фтор, бром, иод, амино, низший моно- или диалкиламино, нитро, низший алкилтио, трифторметокси, циано, ациламино, трифторметил, трифтор-ацетил, аминокарбонил, моноалкиламинокарбонил, диалкил-аминокарбонил, формил, $-C(=O)$ -алкил, $-C(=O)$ -О-алкил, $-C(=O)$ -арил, $-C(=O)$ -гетероарил, $-CH(OR_7)$ -алкил, $-C(=W)$ -алкил, $-C(=W)$ -арил и $-C(=W)$ -гетероарил;

алкил является (C_1-C_{18}) алкилом;

арил указан выше;

гетероарил представляет собой



Q_3 представляет $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-CH=N-$;

W представляет CH_2 или CHR_8 или $N-R_9$;

R_7 представляет водород, алкил или алканоил;

R_8 представляет низший алкил;

R_9 представляет гидроксильный, алкоксильный или $-NHR_{10}$; и

R_{10} представляет водород, алкил, (C_1-C_3) ацил, арил, $-C(=O)$ -арил или $-C(=O)$ -гетероарил, где арил и гетеро-арил - такие, как указаны выше; и

RU 2216545 C2

RU 2216545 C2

m представляет 1, 2 или 3;

при условии, что в формуле (14) Z не является $-N^I-$, когда X представляет $-S-$, Q_2 представляет $-CH_2-$, Y представляет водород, низший алкил, низший алкокси, галоген, гидроксиль или трифторметил и p равно 1 или 2;

при условии, что в формуле (4) R_4 не является H, когда R_1 представляет $-(CH_2)_{2-5}-$, Z не представляет $-N^I-$, X представляет $-S-$, Y представляет водород, галоген, низший алкил, низший алкокси, гидроксиль или трифторметил и p равно 1 или 2;

при условии, что в формуле (14) Z не является $-CH^I-$, когда X представляет $-NH-$ или $-N(R_2)-$, Y представляет водород, галоген, низший алкил, низший алкокси, гидроксиль или трифторметил и Q_2 представляет $-CH_2-$;

при условии, что в формуле (14) Z не является $-CH^I-$, когда X представляет $-O-$, Q_2 представляет $-CH_2-$, Y представляет водород, низший алкил, низший алкокси, гидроксиль или галоген и p равно 1 или 2;

при условии, что в формуле (14) Z не является $-CH^I-$, когда X представляет $-S-$, Q_2 представляет $-CH_2-$, Y представляет водород, галоген, низший алкил, низший алкокси или гидроксиль, p равно 1 или 2, R представляет водород и m равно 1;

при условии, что в формуле (14) Z не является $-N^I-$, когда X представляет $-N(R_2)-$, Q_2 представляет $-CH_2-$, R представляет хлор, фтор, бром, иод, низший алкил, низший алкокси, низший алкилтио, низший моно- или диалкиламино, амино, циано, гидроксиль, трифторметил, R_2 представляет арил, Y представляет водород, галоген, низший алкил, низший алкокси или гидроксиль, p равно 1 или 2;

при условии, что в формуле (14) Z не является $-N^1-$,
 когда X представляет $-NH-$ или $N(R_2)$, где R_2 представляет низший
 алкил, арил(низший)алкил или фенилсульфонил, Y представляет
 водород, галоген, низший алкил, низший алкокси или гидрокси,
 p равно 1 или 2 и Q_2 представляет $-CH_2-$;

при условии, что Y_2 не является фрагментом формулы (8),
 когда Z представляет $-CH^1-$, X представляет O , p равно
 1 и Y представляет водород, низший алкил, низший алкокси,
 хлор, фтор, бром, иод или гидроксильную группу;

при условии, что в формуле (1) Z не является $-N^1-$, когда
 X представляет O или S , Y представляет водород, R представля-
 ет водород, (C_1-C_4) алкил, хлор, фтор, бром, иод, циано, (C_1-C_4) -
 алкокси, арил, $-COOR_{25}$, где R_{25} представляет (C_1-C_4) алкил;

при условии, что в формуле (1) Z не является $-N^1-$, когда
 X представляет $-S-$, R_1 представляет $-(CH_2)_{2-5}-$, R представляет
 H и $m = 1$;

при условии, что в формуле (7) R_4 не обозначает водород,
 когда Y представляет $6-F$, X представляет $-O-$, Z представля-
 ет $-CH^1-$ и n равно 2, 3 или 4;

при условии, что в формуле (18) R_{12} не обозначает H , ког-
 да Z представляет $-N^1-$, X представляет $-NH-$ или $-N(R_2)-$, где
 R_2 представляет низший алкил, арил(низший)алкил или фенилсуль-
 фонил, Y представляет водород, низший алкил, низший алкокси,
 хлор, фтор, бром, иод или гидроксильную группу и p равно 1 или
 2;

при условии, что в формуле (18) R_{12} не обозначает H , когда
 X представляет $-N(R_2)-$, где R_2 представляет фенил, Z представ-
 ляет $-N^1-$ и Y представляет водород, низший алкил, низший алк-

окси, хлор, фтор, бром, иод или гидроксильную группу;

при условии, что в формуле (19) R_{18} и R_{19} не обозначают низший алкил, когда Z представляет $-N^1-$, X представляет $-N(R_2)-$, где R_2 представляет арил, и Y представляет водород, низший алкил, низший алкокси, хлор, фтор, бром, иод или гидроксильную группу;

при условии, что в формуле (19) R_{18} и R_{19} не обозначают низший алкил, когда X представляет $-O-$, Z представляет $-C^1H-$ и Y представляет водород, низший алкил, низший алкокси, хлор, фтор, бром, иод или гидроксильную группу;

при условии, что в формуле (19) R_{18} и R_{19} не обозначают водород, когда R_1 представляет $-(CH_2)_{2-5}-$, Z представляет $-C^1H-$, X представляет $-O-$ и Y представляет $6-F$;

всех его геометрических, оптических и стереоизомеров или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты.

Настоящее изобретение также относится к соединениям, выбранным из формулы 1, которые пригодны для ацилирования (C_4-C_{18}) карбоновыми кислотами или их реакционноспособными функциональными производными для получения высоко липофильных сложных эфиров, амидов и карбаматов, являющихся также соединениями по настоящему изобретению. Такие выбранные соединения имеют гидроксильную группу, присоединенную к алифатическому или ароматическому углеродному атому, способному к образованию высоко липофильных сложных эфиров по настоящему изобретению, первичному или вторичному атому азота (включая азот в положении 1 индазольной кольцевой системы), способному к образованию высоко липофильных амидов по настоящему изоб-

ретению. Альтернативно, первичный или вторичный азот может быть ацилирован (C₄-C₁₈) алкоксикарбонилхлоридом с образованием высоко липофильного карбамата по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к высоко липофильным соединениям, которые обеспечивают долгодействующие фармацевтические эффекты при введении в форме депо-препаратов.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция является антипсихотической композицией, содержащей соединение по настоящему изобретению в количестве, достаточном для создания антипсихотического эффекта.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения психоза, который включает введение пациенту фармацевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

Далее, настоящее изобретение относится к способу длительного высвобождения фармацевтически эффективного количества липофильного соединения по настоящему изобретению в форме депо-препарата.

И, наконец, настоящее изобретение относится к способу облегчения боли путем введения больному ослабляющего боль количества соединения по изобретению.

Подробное описание предпочтительного варианта.

Соединения по настоящему изобретению используются в качестве антипсихотических лекарственных средств и в качестве

RU 2216545 C2

RU 2216545 C2

аналгетических средств. Соединения по настоящему изобретению могут содержать множество разных заместителей и химических групп. Используемый в данном описании термин "низший", упоминаемый в связи с описанием конкретной группы, означает, что описываемая группа содержит от 1 до 6 углеродных атомов.

Используемый в данном описании термин "алкил" относится к углеводородной группе с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющей до 18 углеродных атомов и не имеющей ненасыщенности, например такой, как метил, этил, изопропил, 2-бутил, неопентил, н-гексил или пентадецил.

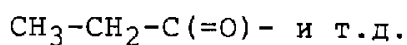
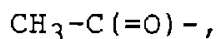
Термин "алкокси" при использовании в данном описании относится к одновалентному заместителю, содержащему алкильную группу, связанную через эфирный кислород, со свободной валентной связью от эфирного кислорода, например метокси, этокси, пропокси, бутокси или пентокси.

Термин "алкилен" относится в двухвалентному радикалу нижней разветвленной или неразветвленной алкильной группы, имеющему валентные связи у двух его концевых атомов углерода, например такому, как этилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), пропилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) или изопропилен ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$).

Термин "циклоалкил" относится к насыщенной углеводородной группе, имеющей по крайней мере одно карбоциклическое кольцо, содержащее от 3 до 10 углеродных атомов, такой, как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклодецил и т.п.

Термин "алканоил" относится к радикалу, образованному путем отнятия гидроксильной функциональной группы у алкановой

кислоты. В частности, термин "алканоил" при использовании в данном описании относится к алкилкарбонильному фрагменту, содержащему от 2 до 18 атомов углерода, например



Примерами алканоильных групп являются формил, ацетил, пропионил, 2,2-диметилацетил, гексаноил, октаноил, деканоил и т.п.

Термин "алкановая кислота" относится к соединению, образованному путем сочетания карбоксильной группы с атомом водорода или алкильной группой. Примерами алкановых кислот являются муравьиная, уксусная, пропановая, 2,2-диметилуксусная, гексановая, октановая, декановая и т.п. кислоты.

Термин "арил (низший) алкил" относится к соединениям, в которых "арил" и "низший алкил" указаны выше.

Термин "низший алкилтио" относится к одновалентному заместителю, имеющему формулу низший алкил-S-.

Термин "фенилсульфонил" относится к одновалентному заместителю, имеющему формулу: фенил-SO₂-.

Термин "ацил" относится к заместителю, имеющему формулу: низший алкил-C(=O)- или CF₃-C(=O)- или арил-C(=O)- или гетероарил-C(=O)-.

Термин "низший моноалкиламино" относится к однозамещенному производному аммиака, в котором водород аммиака заменен нижней алкильной группой.

Термин "низший диалкиламино" относится к дизамещенному производному аммиака, в котором два атома водорода аммиака заменены низшими алкильными группами.

Термин "ациламино" относится к первичному или вторичному амину, в котором водород амина заменен ацильной группой, где ацил указан выше.

Термин "диалкиламинокарбонил" относится к производному кислоты, в котором гидроксильная группа кислоты заменена нижней диалкиламиногруппой.

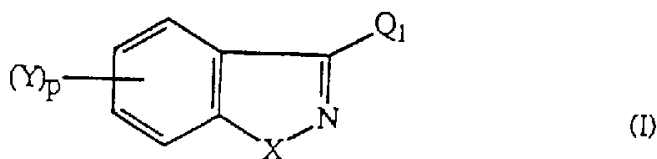
Термин "ароил" относится к дизамещенному карбонилу, в котором по крайней мере один заместитель является арильной группой, где "арил" указан выше.

Если не указано иное, то термин "галоген" при использовании в данном описании относится к члену семейства галогеновых элементов, выбранному из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и иода.

Во всем описании и в прилагаемых пунктах формулы изобретения приведенная химическая формула или название соединения охватывает все его геометрические, оптические и стереоизомеры, когда такие изомеры существуют.

А. Соединения по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению могут быть представлены следующей формулой:



где X представляет -O-, -S-, -NH- или -N(R₂)-;

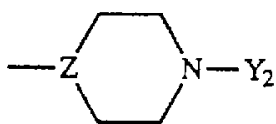
R_2 выбран из группы, состоящей из низшей алкильной, арил (низшей) алкильной, арильной, циклоалкильной, ароильной, алканоильной, алкоксикарбонильной и фенил-сульфонильной групп;

p равно 1 или 2;

Y представляет водород, низший алкил, гидроксильный, хлор, фтор, бром, иод, низший алкокси, трифторметил, нитро или амино;

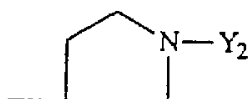
Q_1 выбран из группы, состоящей из:

(a)



и

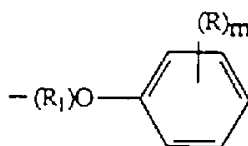
(b)



где Z представляет $-CH-$ или $-N-$; и

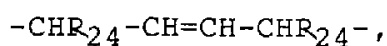
Y_2 выбран из группы, состоящей из:

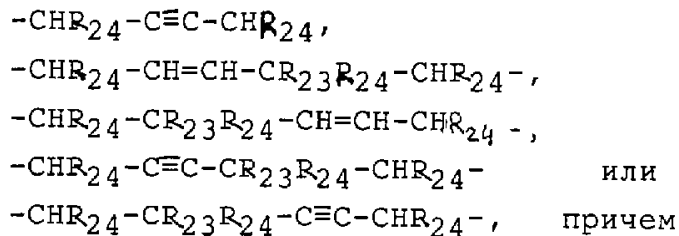
(1)



где (R_1) представляет $-CR_{24}R_{27}-(CR_{23}R_{24})_n-CR_{24}R_{27}-$,

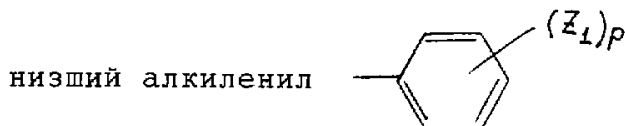
где n равно 0, 1, 2 или 3; или





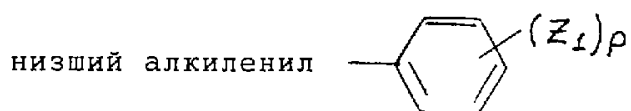
связь $-\text{CH}=\text{CH}-$ представляет цис или транс;

R_{23} представляет водород, $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ линейный алкил, фенил, гидроксильный, $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ алкокси, арилокси, арил $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ алкилокси, $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ алканоилокси, гидроксильный (C_1-C_6) алкил, $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ алкокси (C_1-C_6) алкил, фенил (C_1-C_6) алкилокси, арил $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ алкилокси- (C_1-C_6) алкил или $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ алканоилокси (C_1-C_6) алкил или



где Z_1 представляет низший алкил, $-\text{OH}-$, низший алкокси, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$ или галоген; и

R_{24} представляет водород, $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ линейный алкил, фенил, гидроксильный (C_1-C_6) алкил, $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ алкокси- (C_1-C_6) алкил, фенил (C_1-C_6) алкилокси, арил $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ -алкилокси (C_1-C_6) алкил или $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ алканоилокси- (C_1-C_6) алкил или

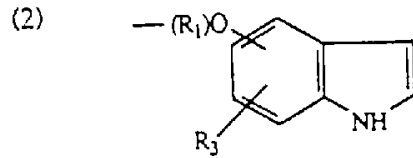


где Z_1 - такой, как указано выше;

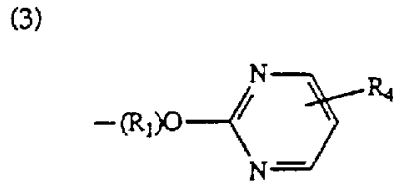
R_{27} представляет водород, или

R_{24} и R_{27} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $\text{C}=\text{O}$ или $\text{C}=\text{S}$; и

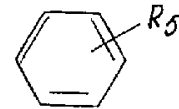
R и m указаны далее;



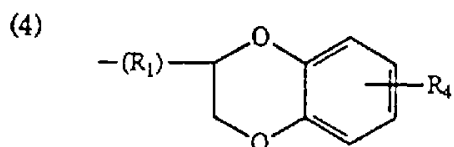
где R_1 указан выше, и
 R_3 представляет водород или $-OCH_3$;



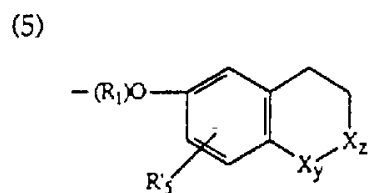
где R_1 указан выше; и
 R_4 представляет водород, низший алкил, низший алкокси, гидроксильный, три (C_1-C_6) алкилсилилокси, гидроксильный (низший) - алкил, алканоилокси (низший) алкил, амино, моно- или диалкиламино, (C_1-C_{18}) ациламино, (C_1-C_{18}) алканоил, трифторметил, хлор, фтор, бром, $-O-C(=O)-(C_1-C_{18})$ неразветвленный или разветвленный алкил или $-C(=O)$ -арил, в которых арилом является фенил или



где R_5 представляет водород, низший алкил, низший алкокси, гидроксильный, хлор, фтор, бром, иод, низший моноалкиламино, низший диалкиламино, нитро, циано, трифторметил, трифторметокси;



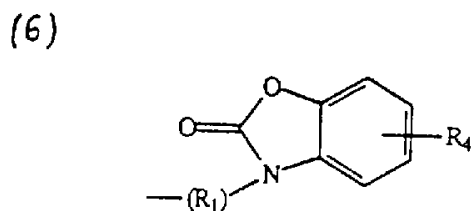
где R_1 и R_4 указаны выше;



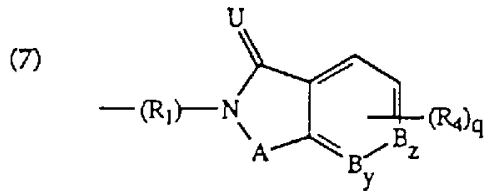
где один из X_y или X_z представляет $-C(=O)-$, а другой представляет $-CH_2-$; и

$R_{5'}$ представляет водород, низший алкил, низший алкокси, хлор, фтор или бром; и

R_1 указан выше;



где R_1 и R_4 указаны выше;



где А представляет $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C(=CH_2)-$,
 $-C(=O)CH_2$, $-CH_2CH_2-$, $-CR_{25}=N-$ или $CR_{25}R_{26}-$;

R_{25} представляет водород, (C_1-C_6) алкил, гидроксиль или
 (C_1-C_{18}) алканойлокси;

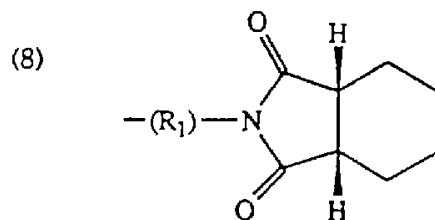
R_{26} представляет водород или (C_1-C_6) алкил;

один из символов B_y и B_z представляет CH или N , а другой
 $-CH$;

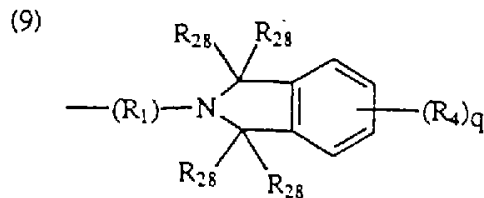
U представляет O или S ;

q равно 1, 2, 3 или 4; и

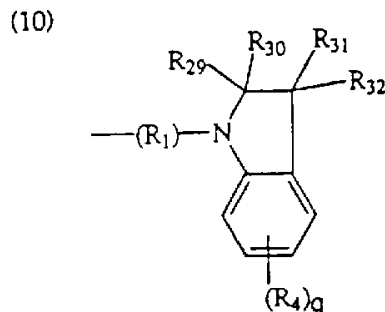
R_1 и R_4 указаны выше;



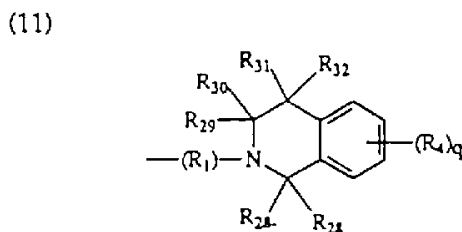
где R_1 указан выше;



где R_1 , R_4 и q - такие, как указаны выше; и R_{28} представляет водород, (C_1-C_6) алкил, арил (C_1-C_6) алкил, фенил или замещенный фенил;

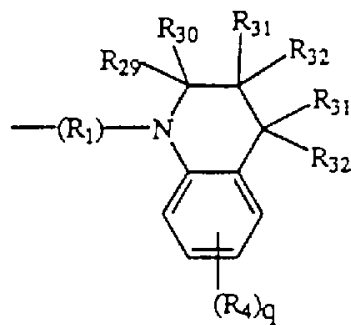


где R_1 , R_4 и q указаны выше;
 R_{29} и R_{30} представляют водород, (C_1-C_6) алкил, арил (C_1-C_6) -алкил, фенил или замещенный фенил;
 R_{31} и R_{32} представляют водород, гидроксигруппу, (C_1-C_6) алкил, арил (C_1-C_6) алкил, фенил, замещенный фенил, гидроксиметил или $CHOR_{33}$, где R_{33} представляет (C_1-C_{18}) алканоил; или
либо R_{29} и R_{30} , либо R_{31} и R_{32} вместе с углеродной группой, к которой они присоединены, образуют группу $C=O$ или $C=S$;



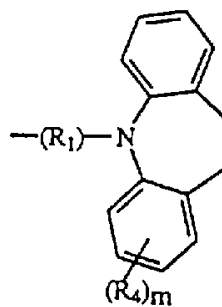
где $R_1, R_4, R_{28}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}$ и q указаны выше;

(12)



где $R_1, R_4, R_{28}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}$ и q указаны выше;

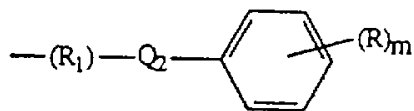
(13)



где R_1 и R_4 указаны выше, и

m указан далее;

(14)

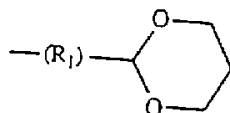


где R_1 указан выше;

Q_2 представляет S, NH или $-CH_2-$; и

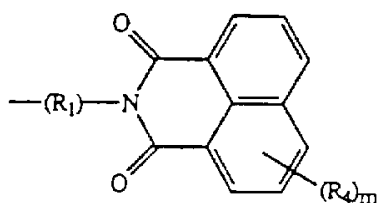
R и m указаны далее;

(15)



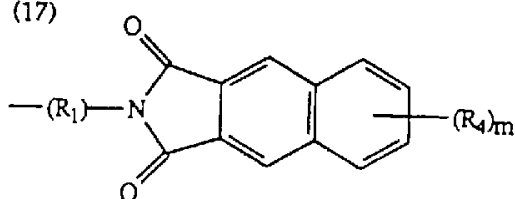
где R_1 указан выше;

(16)

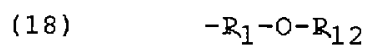


где R_1 и R_4 указаны выше, и
 m указан далее;

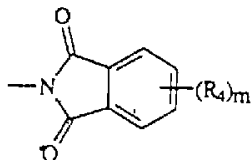
(17)



где R_1 и R_4 указаны выше, и
 m указаны далее;



где R_{12} выбран из группы, состоящей из водорода, алкила,
 $-C(=O)-(C_1-C_{18}$ неразветвленного или разветвленного) алкила,
 $-C(=O)-N R_{13}R_{14}$, $-C(=O)-N R_{15}R_{16}$, $-S(=O)_2-R_{17}$ и



где R_{13} выбран из группы, состоящей из водорода и (C_1-C_{18}) -алкильных групп;

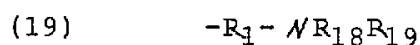
где R_{14} выбран из группы, состоящей из водорода и (C_1-C_{18}) -алкильных групп;

где $NR_{15}R_{16}$, взятые вместе, образуют кольцевую структуру, выбранную из группы, состоящей из пиперидинила, морфолина и пиперазинила;

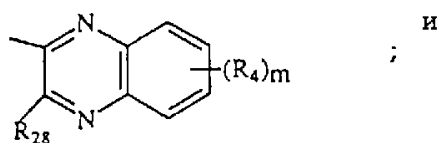
где R_{17} выбран из группы, состоящей из (C_1-C_{18}) алкильной и арильной групп;

где R_4 указан выше, и

m указан далее;



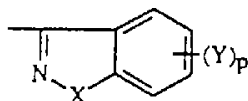
где R_{18} и R_{19} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, $(C_1-C_{18}$ неразветвленного или разветвленного)-алкила, $-C(=O)-O-(C_1-C_{18})$ алкила, $-C(=O)-(C_1-C_{18})$ алкила, $-C(=O)$ -пиридила;



где $NR_{18}R_{19}$, взятые вместе, образуют кольцевую структуру,

выбранную из группы, состоящей из пиперидинила, морфо-
линила и пиперазинила;

где пиперидинильное или пиперазинильное кольцо необя-
зательно замещено на:

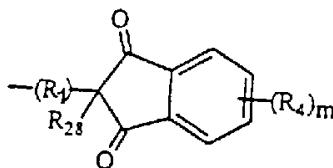


где R_1 , X , Y , p , R_4 и R_{28} указаны выше, и
 m указан далее;



где R_1 и R_{12} указаны выше;

(21)



где R_1 , R_4 и R_{28} указаны выше; и

где R представляет водород, низший алкил, низший алкокси,
гидроксил, карбоксил, хлор, фтор, бром, иод, амино,
низший моно- или диалкиламино, нитро, низший алкил-
тио, трифторметокси, циано, ациламино, трифторметил,
трифторацетил, аминокарбонил, моноалкиламинокарбонил,
диалкиламинокарбонил, формил, $-C(=O)$ -алкил, $-C(=O)-O$ -
алкил, $-C(=O)$ -арил, $-C(=O)$ -гетероарил, $-CH(OR_7)$ -ал-

кил, $-C(=W)$ -алкил, $-C(=W)$ -арил и $-C(=W)$ -гетероарил;

алкил являются (C_1-C_{18}) алкилом;

арил указан выше;

гетероарил представляет собой



Q_3 представляет $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $CH=N-$;

W представляет CH_2 или CHR_8 или $N-R_9$;

R_7 представляет водород, алкил или алканоил;

R_8 представляет низший алкил;

R_9 представляет гидрокси, алкокси или $-NHR_{10}$; и

R_{10} представляет водород, низший алкил, (C_1-C_{18}) ацил, арил, $-C(=O)$ -арил или $-C(=O)$ -гетероарил, где арил и гетероарил указаны выше; и

m представляет 1, 2 или 3;

при условии, что в формуле (14) Z не является $-N-$, когда X представляет $-S-$, Q_2 представляет $-CH_2-$, Y представляет водород, низший алкил, низший алкокси, галоген, гидрокси или трифторметил, и p равно 1 или 2;

при условии, что в формуле (4) R_4 не является H, когда R_1 представляет $-(CH_2)_{2-5}-$, Z не является $-N-$, X представляет $-S-$, Y представляет водород, галоген, низший алкил, низший алкокси, гидрокси или трифторметил, и p равно 1 или 2;

при условии, что в формуле (14) Z не является $-CH-$, когда X представляет $-NH-$ или $-N(R_2)-$, Y представляет водород, галоген, низший алкил, низший алкокси, гидрокси или трифторметил, и Q_2 представляет $-CH_2-$.

при условии, что в формуле (14) Z не является $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-$, когда X представляет $-\text{O}-$, Q_2 представляет $-\text{CH}_2-$, Y представляет водород, низший алкил, низший алкокси, гидроксильная или галоген, и p равно 1 или 2;

при условии, что в формуле (14) Z не является $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-$, когда X представляет $-\text{S}-$, Q_2 представляет $-\text{CH}_2-$, Y представляет водород, галоген, низший алкил, низший алкокси или гидроксильная, p равно 1 или 2, R представляет водород, и m равно 1;

при условии, что в формуле (14) Z не является $-\overset{|}{\text{N}}-$, когда X представляет $-\text{N}(\text{R}_2)-$, Q_2 представляет $-\text{CH}_2-$, R представляет хлор, фтор, бром, иод, низший алкил, низший алкокси, низший алкилтио, низший моно- или диалкиламино, амино, циано, гидроксильная, трифторметил, R_2 представляет арил, Y представляет водород, галоген, низший алкил, низший алкокси или гидроксильная, p равно 1 или 2;

при условии, что в формуле (14) Z не является $-\overset{|}{\text{N}}-$, когда X представляет $-\text{NH}-$ или $-\text{N}(\text{R}_2)-$, где R_2 представляет низший алкил, арил(низший)алкил или фенилсульфонил, Y представляет водород, галоген, низший алкил, низший алкокси или гидроксильная, p равно 1 или 2, и Q_2 представляет $-\text{CH}_2-$;

при условии, что Y_2 не является фрагментом формулы (8), когда Z представляет $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-$, X представляет O , p равно 1, и Y представляет водород, низший алкил, низший алкокси, хлор, фтор, бром, иод или гидроксильную группу;

при условии, что в формуле (1) Z не является $-\overset{|}{\text{N}}-$, когда X представляет O или S , Y представляет водород, R представляет водород, (C_1-C_4) алкил, хлор, фтор, бром, иод, циано, $(\text{C}_1-\text{C}_4)-$

алкокси, арил, $-\text{COOR}_{25}$, где R_{25} представляет (C_1-C_4) алкил;

при условии, что в формуле (1) $\overset{|}{Z}$ не является $-\overset{|}{N}-$, когда X представляет $-\text{S}-$, R_1 представляет $-(\text{CH}_2)_{2-5}-$, R представляет H и m равно 1;

при условии, что в формуле (7) R_4 не обозначает водород, когда Y представляет $6-F$, X представляет $-O-$, Z представляет $-\text{CH}-$, и n равно 2, 3 или 4;

при условии, что в формуле (18) R_{12} не является H , когда $\overset{|}{Z}$ представляет $-\overset{|}{N}-$, X представляет $-\overset{|}{N}H-$ или $-\overset{|}{N}(R_2)-$, где R_2 представляет низший алкил, арил(низший)алкил или фенилсульфонил, Y представляет водород, низший алкил, низший алкокси, хлор, фтор, бром, иод или гидроксильную группу, и p равно 1 или 2;

при условии, что в формуле (18) R_{12} не является H , когда X представляет $-\overset{|}{N}(R_2)-$, где R_2 представляет фенил, Z представляет $-\overset{|}{N}-$, и Y представляет водород, низший алкил, низший алкокси, хлор, фтор, бром, иод или гидроксильную группу;

при условии, что в формуле (19) R_{18} и R_{19} не обозначают низший алкил, когда $\overset{|}{Z}$ представляет $-\overset{|}{N}-$, X представляет $-\overset{|}{N}(R_2)-$, R_2 представляет арил и Y представляет водород, низший алкил, низший алкокси, хлор, фтор, бром, иод или гидроксильную группу;

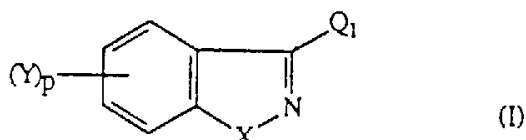
при условии, что в формуле (19) R_{18} и R_{19} не обозначают низший алкил, когда X представляет $-O-$, Z представляет $-\text{CH}-$, и Y представляет водород, низший алкил, низший алкокси, хлор, фтор, бром, иод или гидроксильную группу;

при условии, что в формуле (19) R_{18} и R_{19} не обозначают

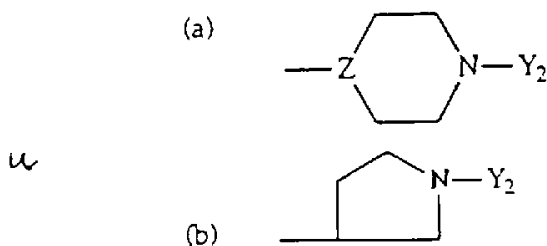
водород, когда R_1 представляет $-(CH_2)_{2-5}-$, Z представляет $-CH-$,
 X представляет $-O-$, и Y представляет $6-F$;

все их геометрические, оптические и стереоизомеры или их
фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

Когда соединения по настоящему изобретению представлены
следующей формулой:



где Q_1 выбран из группы, состоящей из:



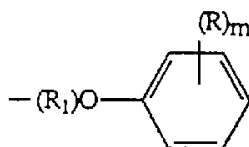
заместитель X в формуле (1) выбран из группы, состоящей из
 $-O-$, $-S-$, $-NH-$ или $-N(R_2)-$. Когда заместитель X представля-
ет $-O-$, соединения по настоящему изобретению содержат 1,2-бенз-
изоксазольное ядро, а когда X представляет $-S-$, то соединения
по настоящему изобретению содержат 1,2-бензизотиазольное ядро.
Когда X представляет $-NH-$ или $-N(R_2)-$, соединения по настоя-
щему изобретению содержат индазольное ядро.

Когда p в формуле (1) представляет 1, заместитель Y выб-

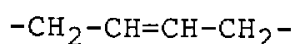
ран из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, гидроксид, галогена, низшего алкокси, $-CF_3$, $-NO_2$ и $-NH_2$. Заместитель Y предпочтительно находится в положении 5 или 6 кольца. Кроме того, в предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения заместитель Y представляет водород, гидроксид, хлор, бром или фтор, а в особенно предпочтительных соединениях по настоящему изобретению Y представляет фтор, в частности в положении 6 кольца.

Когда p в формуле (1) равно 2 и X представляет $-O-$, то каждый заместитель Y может быть независимо выбран из низшего алкокси, гидроксид или галогена, предпочтительно из метокси-групп.

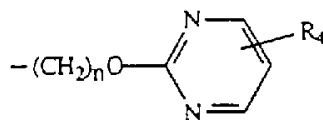
Когда заместитель Y_2 имеет формулу (b) (1):



и R_1 имеет ненасыщенность, то R_1 предпочтительно имеет формулу

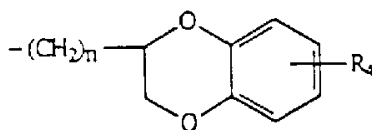


Когда заместитель Y_2 имеет формулу (b) (3):



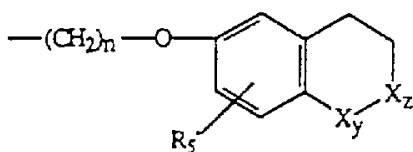
то заместитель R_4 предпочтительно представляет водород или (C_1-C_6) алкилкарбонил и n представляет 3.

Когда заместитель Y_2 имеет формулу (b) (4):



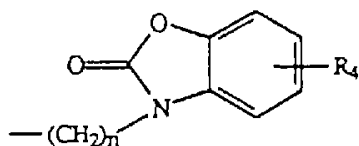
то заместитель R_4 предпочтительно представляет водород или $-C(=O)CH_3$, и n , предпочтительно, равно 1 или 2.

Когда заместитель Y_2 имеет формулу (b) (5):



то заместитель R_5' , предпочтительно, представляет $-OCH_3$, и n , предпочтительно, равно 3.

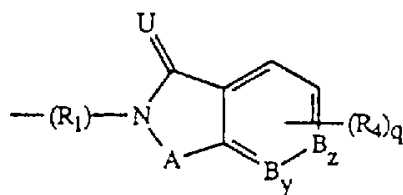
Когда заместитель R_4 имеет формулу (b) (6):



то заместитель R_4 , предпочтительно, представляет $-C(=O)CH_3$ и n ,

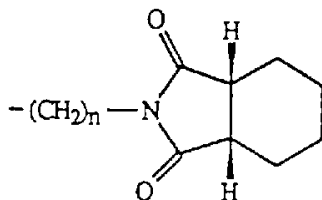
предпочтительно, равно 3.

Когда заместитель Y_2 имеет формулу (b) (7):



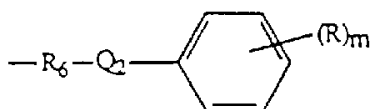
то заместитель R_4 , предпочтительно, представляет водород или метил, и q , предпочтительно, равно 2.

Когда заместитель Y_2 имеет формулу (b) (8):



то значение n , предпочтительно, равно 3 или 4.

Когда заместитель Y_2 имеет формулу (b) (9):

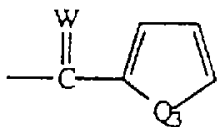


то заместитель R_6 , предпочтительно, представляет $-CH_2-CH=CH_2-CH_2-$, когда R_6 имеет ненасыщенность.

RU 2216545 C2

RU 2216545 C2

Когда заместитель R представляет

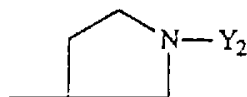


то заместитель Q_3 , предпочтительно, представляет $-CH=N$; и заместитель W , предпочтительно, представляет CH_2 , заместитель R_8 в CHR_8 , предпочтительно, представляет CH_3 , заместитель R_9 в $N-R_9$, предпочтительно, представляет гидроксигруппу, низший алкокси или NH_2 и заместитель R_{10} в NHR_{10} , предпочтительно, представляет водород.

Значение n в предшествующих формулах может составлять 2, 3, 4 или 5 и, предпочтительно, равно 2, 3 или 4. В особенно предпочтительных соединениях по настоящему изобретению n равно 2 или 3.

Когда значение X в соединениях по настоящему изобретению представляет $-N(R_2)-$, то заместитель R_2 выбран из группы, состоящей из низшего алкила, арил(низшего)алкила, арила, циклоалкила, ароила, алканоила, алканоилокси и фенилсульфонила.

Заместитель Z может представлять $-CH-$, и в этом случае соединения по настоящему изобретению являются производными гетероарилпиперидина, или $-N-$, и в этом случае соединения по настоящему изобретению являются производными гетероарилпиперидина. Когда заместитель Q_1 имеет формулу

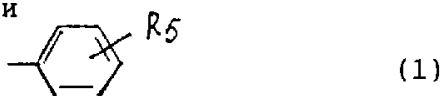


то соединения по настоящему изобретению являются гетероарил-пиперидинами, т.е. соединениями, в которых Z представляет $-\overset{1}{\text{C}}\text{H}-$.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать один, два или три заместителя R . Заместитель R может представлять водород, низший алкил, $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ алкокси, гидроксил, карбоксил, Cl , F , Br , I , amino, $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ моно- или диалкиламино, $-\text{NO}_2$, низший алкилтио, $-\text{OCF}_3$, циано, ациламино, $-\text{CF}_3$, трифторацетил (т.е. $-\text{C}(=\text{O})-\text{CF}_3$), аминокарбонил (т.е. $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$), диалкиламинокарбонил, формил, $-\text{C}(=\text{O})$ -алкил, $-\text{C}(=\text{O})$ - O -алкил, $-\text{C}(=\text{O})$ -арил, $-\text{C}(=\text{O})$ -гетероарил или $-\text{CH}(\text{OR}_7)$ -алкил, $-\text{C}(=\text{W})$ -алкил, $-\text{C}(=\text{W})$ -арил или $-\text{C}(=\text{W})$ -гетероарил;

алкил представляет $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ алкил;

арил представляет фенил или



где R_5 представляет водород, низший алкил, (C_1-C_6) алкокси, гидроксил, Cl , F , Br , I , $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ алкиламино, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$;

гетероарил представляет



Q_3 представляет $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$;

W представляет CH_2 или CHR_8 или $\text{N}-\text{R}_9$;

R_7 представляет водород, алкил или алканойл;

R₈ представляет низший алкил;

R₉ представляет гидроксигруппу, алкокси или -NHR₁₀; и

R₁₀ представляет водород, низший алкил, (C₁-C₁₈)ацил, арил, -C(=O)-арил или -C(=O)-гетероарил, где арил и гетероарил - такие, как указаны выше; и

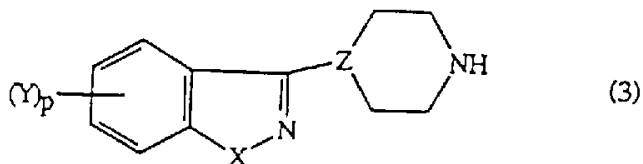
m равно 1, 2 или 3.

Когда соединения по настоящему изобретению содержат два или три заместителя R, каждый из заместителей R может быть независимо выбран из вышеуказанных заместителей. Предпочтительно, каждый из заместителей R выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₁₈)алкила, (C₁-C₁₈)алкокси, гидроксигруппы, -COCF₃, (C₁-C₁₈)алканоила, Cl, F, Br, I, (C₁-C₃)алкиламино, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -C(=O)-низшего алкила и -CH(OR₇)-низшего алкила.

Соединения по настоящему изобретению получают следующим образом. Заместители R, R₁, R₂, R₃ и т.д., X, Y и Z и целые числа m, n и p указаны выше, если не оговорено иное.

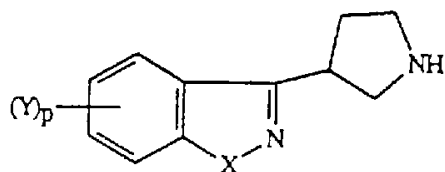
В. Получение соединений по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены, главным образом, путем взаимодействия пиперидина или пиперазина формулы:



или пирролидина формулы:

(3A)



в условиях алкилирования с соединением формулы:

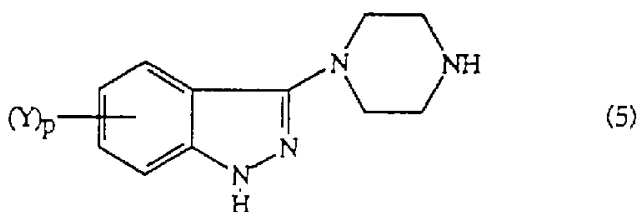


где HAl представляет Cl, Br или I .

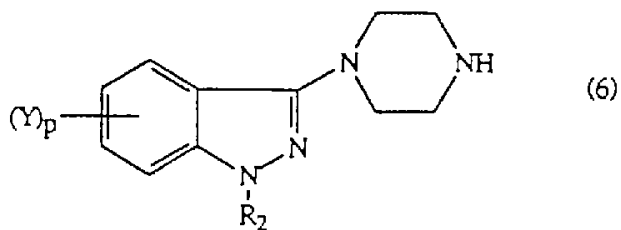
Далее подробно описаны способы, которые могут быть использованы для получения пиперидинов, пиперазинов, пирролидинов и алкилирующих агентов, представленных указанными выше формулами.

1. Получение 3-(1-незамещенный-4-пиперазинил)-1H-индазолов

Соединения формул

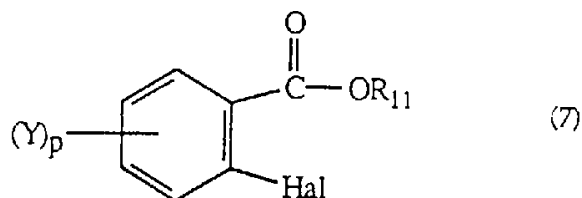


и



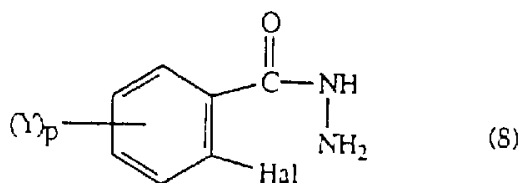
для использования в синтезе индазоил-замещенных пиперазинов по настоящему изобретению могут быть получены следующим образом.

Выбирают замещенный сложный ариловый эфир формулы (7)



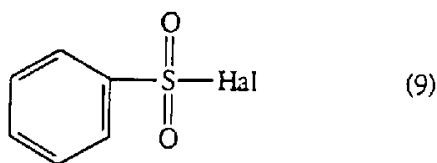
где R_{11} представляет низший алкил, и
Hal представляет галоген, выбранный из группы, состоящей из Cl, Br и I.

Эфир формулы (7) подвергают взаимодействию с гидразином (H_2N-NH_2) при обычных условиях образования гидразида. Обычно реакцию осуществляют в инертном растворителе, например этаноле, метаноле или толуоле, при температурах в пределах от температуры окружающей среды до температуры кипения растворителя в течение 4-16 часов с образованием гидразида формулы (8):



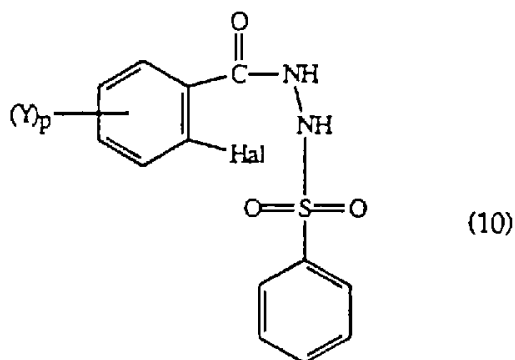
Гидразид формулы (8) подвергают взаимодействию с фенил-

сульфонилгалогенидом формулы



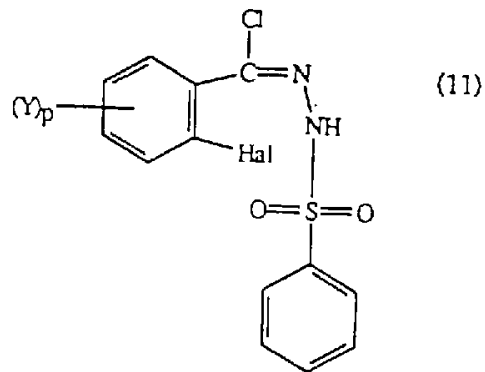
где Hal представляет галоген, выбранный из группы, состоящей из Cl и Br,

с получением соединения формулы

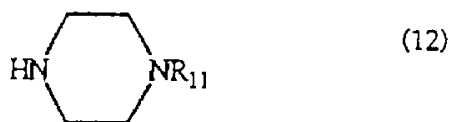


Обычно эту реакцию осуществляют в основном растворителе, таком как пиридин или коллидин (этилметилпиридин) при температуре 0-30°C в течение 2-16 часов.

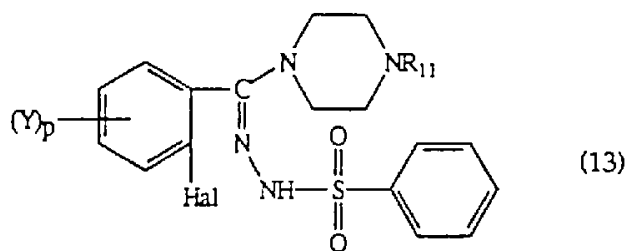
В свою очередь соединение формулы (10) подвергают взаимодействию с тионилхлоридом при температуре 50°-79°C (температура кипения с обратным холодильником) в течение 2-16 часов с получением соединения формулы (11)



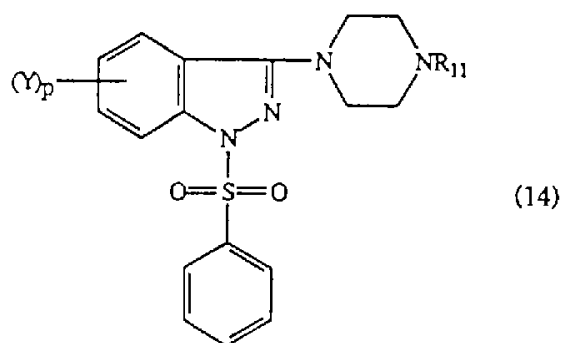
Соединение (11) подвергают взаимодействию с соединением формулы (12)



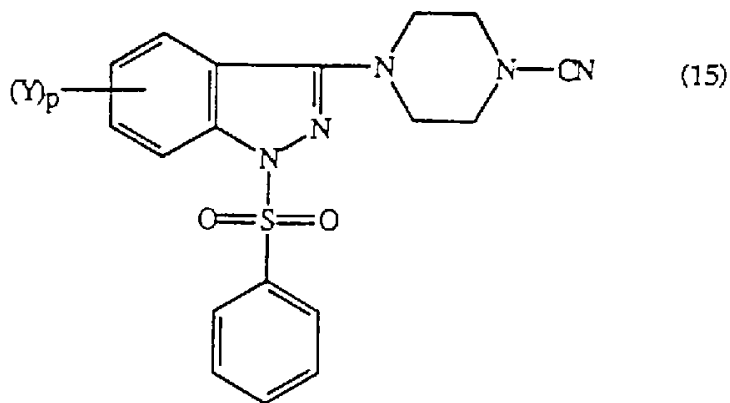
где R_{11} представляет низший алкил, в обычных условиях нуклеофильной реакции, например в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран (ТГФ), толуол или диэтиловый эфир, при температуре 5° - 50° С в течение 1-16 часов с получением соединения, имеющего формулу



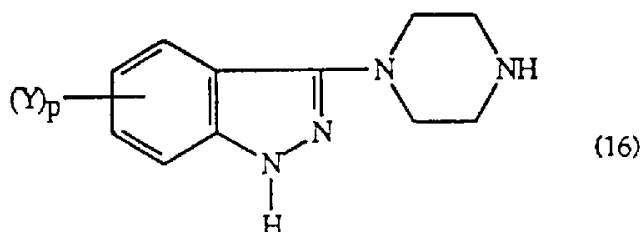
Затем соединение формулы (13) подвергают взаимодействию с конденсирующим агентом, таким как медь, медь-бронза или оксид меди(1), в растворителе, таком как диметилформамид, диметил-ацетамид или тетраметилмочевина, при температуре 120°-177°С в течение 1-16 часов с получением пиперазинзамещенного фенил-сульфонилиндазола формулы



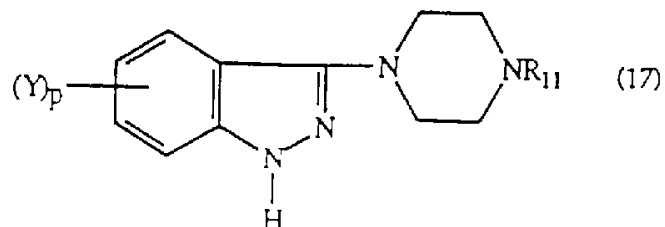
Затем получают циан-замещенный пиперазинфенилсульфонил-индазол, подвергая соединение формулы (14) взаимодействию с обычным цианирующим агентом, таким как галогенцианид, например BrCN или ClCN , в обычных условиях цианирования, обычно в инертном растворителе, например диметилсульфоксиде (ДМСО) или CHCl_3 , при температуре окружающей среды в течение 2-16 часов с получением соединения формулы



Затем соединение формулы (15) подвергают восстановлению посредством гидроида металла, например литийалюминийгидрида ($LiAlH_4$). Обычно восстановление осуществляют при стандартных условиях восстановления в растворителе, таком как тетрагидрофуран или диэтиловый эфир, при температуре $35^{\circ}-67^{\circ}C$ в течение 6-16 часов с получением соединения формулы (16):



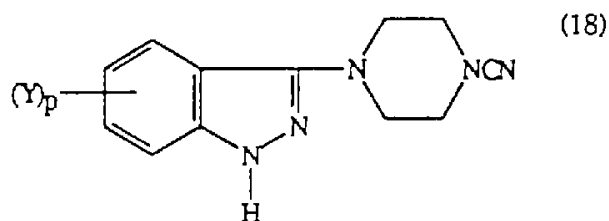
Альтернативно соединение формулы (16) может быть получено сначала взаимодействием соединения формулы (14) с сильным основанием, таким как алкоголят металла, например метоксид натрия, этоксид натрия или бутоксид натрия, или с KOH в тетрагидрофуране с получением соединения формулы (17):



Эту реакцию обычно осуществляют в полярном растворителе, таком как, например, CH_3OH или $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, при температуре от температуры окружающей среды до 50°C в течение 1-16 часов.

Альтернативно, соединение формулы (17) может быть получено восстановлением соединения (14) посредством LiAlH_4 в указанных выше условиях.

Соединение (17), в свою очередь, может быть подвергнуто взаимодействию с цианирующим реагентом, таким, как указан выше, с получением цианзамещенного пиперазининдазола формулы



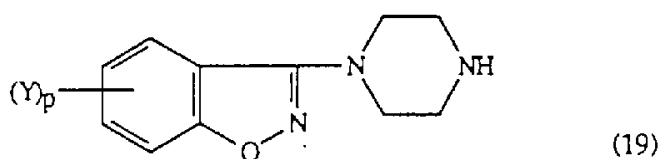
который, в свою очередь, может быть восстановлен гидридом металла, как описано выше, с получением соединения формулы (16).

В альтернативном варианте соединение формулы (18) может

быть подвергнуто взаимодействию с водным раствором неорганической кислоты, например H_2SO_4 или HCl , при температуре от 50° до $120^\circ C$ в течение 2-16 часов с получением соединения формулы (16).

2. Получение 3-(1-незамещенный-4-пиперазинил)-1,2-бензизоксазолов

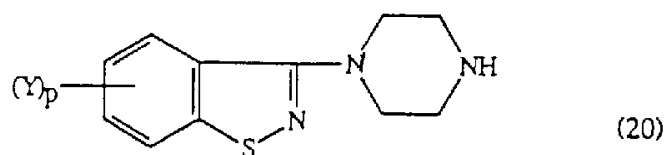
Соединение формулы



может быть получено обычными способами. Подходящие способы описаны в *J. Med. Chem.* 1986, 29:359. Соединения формулы (19) пригодны для синтеза бензизоксазолзамещенных пиперазинов по настоящему изобретению.

3. Получение 3-(1-незамещенный-4-пиперазинил)-1,2-бензизотиазолов

Соединение формулы

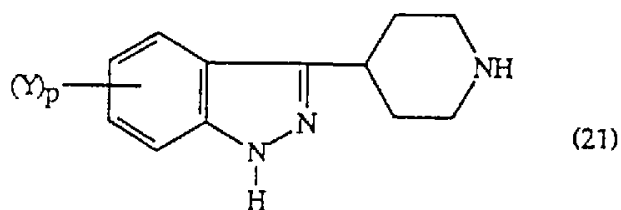


для использования в синтезе бензизотиазолзамещенных пипера-

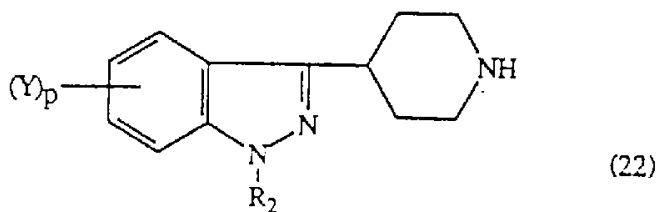
зинов по настоящему изобретению может быть получено способами, описанными в *J. Med. Chem.* 1986. 29:359, патенте Великобритании (GB) № 2163432A и *Tetrahedron Letters*, Vol. 34, №41, стр.6525-6528, 1993.

4. Получение 3-(1-незамещенный-4-пиперидинил)-1H-индазолов

Соединение формулы



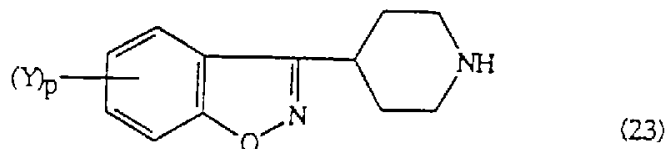
или



для использования в синтезе индазолзамещенных пиперидинов по настоящему изобретению может быть получено известными способами. Например, подходящие способы подробно описаны в патенте США № 4710573.

5. Получение 3-(1-незамещенный-4-пиперидинил)-1,2-бензизоксазолов

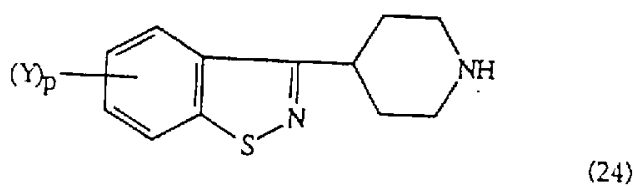
Соединение формулы



может быть получено способами, описанными в нескольких источниках. Например, в патенте США № 4355037 дано подробное описание соединений формулы (23) и способов их получения. Другие способы получения соединений формулы (23) описаны в патенте США № 4327103 и у *Strupczewski et al.*, *J. Med. Chem.*, 28:761-769 (1985). Соединения формулы (23) могут быть использованы в синтезе бензизоксазолзамещенных пиперидинов по настоящему изобретению.

6. Получение 3-(1-незамещенный-4-пиперидинил)-1,2-бензизотиазолов

Некоторые 3-(4-пиперидинил)-1,2-бензизотиазолы могут быть использованы в синтезе *N*-(арилоксиалкил)гетероарилпиперидинов по настоящему изобретению. В частности, бензизотиазол формулы

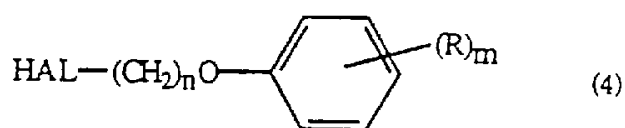


может быть подвергнут взаимодействию с описанным выше алкилирующим агентом с получением *N*-(арилоксиалкил)гетероарилпиперидинов по настоящему изобретению. Соединения формулы (24) и

способы их получения подробно описаны в патенте США № 4458076.

7. Получение алкилирующих агентов

Соединения, описанные в параграфах 1-6, могут быть подвергнуты взаимодействию с алкилирующими агентами, известными в данной области техники. Например, когда Y_2 - такой, как описан в формуле (1), используют алкилирующий агент формулы



с получением *N* - (арилоксиалкил) гетероарилпиперидинов, пиперазинов и пирролидинов по настоящему изобретению. Алкилирующие агенты формулы (4) и способы их получения описаны в патенте США № 4366162. Описание других способов можно найти в южноафриканской публикации EA 86 14522. Кроме того, способы получения алкилирующих агентов описаны в следующих ниже примерах. Эти способы могут быть использованы для получения других алкилирующих агентов для применения в настоящем изобретении.

8. Алкилирование гетероарилпиперидинов, пиперазинов и пирролидинов

Гетероарилпиперидины, пиперазины и пирролидины, описанные выше в параграфах 1-6, могут быть подвергнуты в условиях алкилирования взаимодействию с алкилирующими агентами, описан-

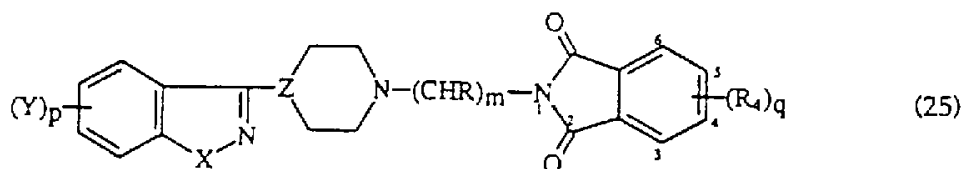
ными в параграфе 7, с получением выбранных соединений по настоящему изобретению. Реакция может быть осуществлена путем растворения реагентов в инертном растворителе, таком как диметилформамид, ацетонитрил или бутанол, и обеспечения реагентам возможности взаимодействия при температуре от 50°C до температуры кипения растворителя, в присутствии кислотного рецептора, такого как основание. Примерами подходящих оснований являются карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат калия, карбонат натрия или бикарбонат натрия. Реакция может быть осуществлена в присутствии или без каталитического количества щелочного иодида, такого как иодид калия или иодид натрия, в течение времени, достаточного для образования соединения формулы (1) по настоящему изобретению. Обычно реакцию алкилирования осуществляют в течение от около 4 до около 16 часов, в зависимости от реакционной способности реагентов. Температуру реакции можно изменять в пределах от около 50°C до около 120°C. Продукты могут быть выделены путем обработки прореагировавшей реакционной смеси водой, экстрагирования продукта органическим растворителем, несмешивающимся с водой, промывки, сушки и концентрирования органического растворителя с получением свободного основания и затем, если указано, превращения полученного соединения в соль присоединения кислоты обычным образом.

Кроме того, соединения формулы (19), где R₁₈ и R₁₉ оба представляют водород, могут быть получены из фталимидосоединения формулы (7) путем обработки основанием, таким как, например, гидразин, известный в данной области техники.

В частности, некоторые из соединений по настоящему изобретению могут быть синтезированы следующими способами.

А. Синтез фталимидов.

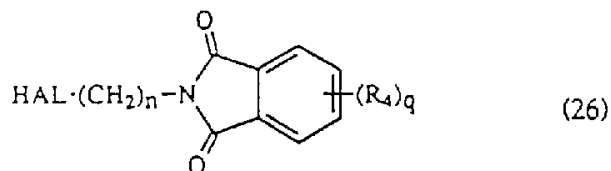
Фталимиды формулы (25) по настоящему изобретению



могут быть синтезированы несколькими путями.

1. Алкилирование *N*-галогеналкилфталимидом

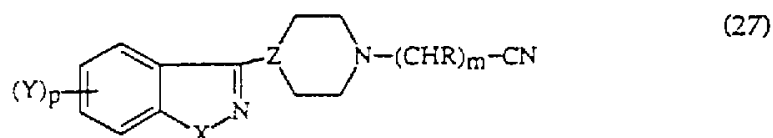
Гетероарилпиперидины, пиперазины и пирролидины, описанные выше в параграфах 1-6, алкилируют в известных условиях, используя подходящий галогеналкилфталимид, предпочтительно *N*-бромалкилфталимид (26)



в апротонном органическом растворителе, таком как ацетонитрил, в присутствии основания, такого как карбонат калия, при температуре от около комнатной до около 120°C, предпочтительно от около 80°C до около 100°C.

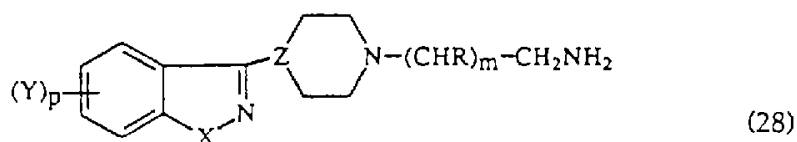
2. Реакция с фталевым ангидридом

Гетероарилпиперидины, пиперазины и пирролидины, описанные выше в параграфах 1-6, сначала подвергают взаимодействию с галогеналкилнитрилом с получением соответствующего замещенного нитрила (27)



где R представляет заместитель, такой, как указан выше для R_1 .

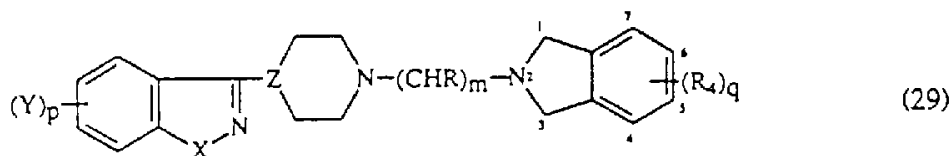
Реакцию осуществляют в полярном апротонном органическом растворителе, таком как ацетонитрил, в присутствии основания, такого как карбонат калия, при температуре от около комнатной до около $120^{\circ}C$, предпочтительно от около $80^{\circ}C$ до около $100^{\circ}C$. Затем нитрил восстанавливают, например литийалюминийгидридом, в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре от около $0^{\circ}C$ до около $80^{\circ}C$, предпочтительно при примерно комнатной температуре, с получением соответствующего первичного амина (28).



Амин (28) подвергают взаимодействию с фталевым ангидридом или замещенным фталевым ангидридом или соответствующей фталевой кислотой в известных условиях, например в дихлорметане или диметилформамиде, при температурах от около 10°C до около 150°C, с получением соответствующего фталимида. Предпочтительные условия реакции включают дихлорметан при комнатной температуре или диметилформамид при 135°C.

В. Синтез изоиндолинов.

Изоиндолины формулы (29)



могут быть получены следующими способами.

1. Конденсация с α, α' -дибром-орто-ксилолом

Амин (28) подвергают взаимодействию с α, α' -дибром-орто-ксилолом, в результате чего получают изоиндолин. Реакцию осуществляют в органическом растворителе, таком как ацетонитрил, в присутствии основания, такого как карбонат калия, при температурах от около комнатной до около 150°C, предпочтительно от около 75°C до около 100°C.

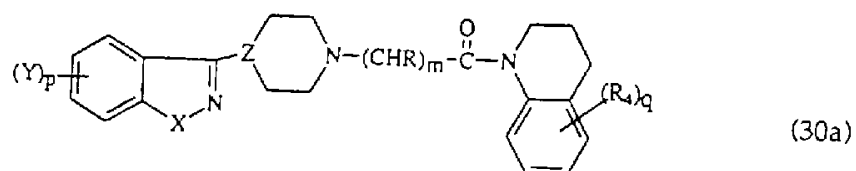
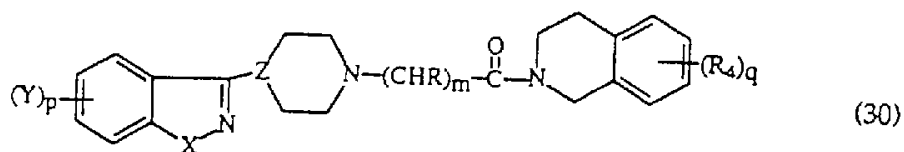
2. Восстановление фталимида

Альтернативно фталимид по настоящему изобретению восстанавливают, например, литийалюминийгидридом в органическом

растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре от около 0°C до около 100°C, предпочтительно от около 70°C до около 90°C.

С. Синтез тетрагидрохинолинов и тетрагидроизохинолинов.

Тетрагидрохинолины и тетрагидроизохинолины по настоящему изобретению могут быть получены алкилированием гетероарилпиперидина, пиперазина и пирролидинов (3, 3А) подходящим 2-бромацетилтетрагидрохинолином или 2-бромацетилтетрагидроизохинолином в присутствии полярного органического растворителя, такого как ацетонитрил, в присутствии основания, такого как карбонат калия, при температурах от около комнатной до около 150°C, предпочтительно от около 75°C до около 100°C, с получением соответствующего амида (30, 30а).



Амид (30, 30а) восстанавливают, например, литийалюминийгидридом в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре от около 0°C до около 80°C, предпоч-

тительно при около комнатной температуре, с получением алкильного соединения.

9. Получение "депо"-соединений по настоящему изобретению

Выбранные соединения по настоящему изобретению имеют гидроксильную группу, присоединенную к алифатическому или ароматическому атому углерода, способному к образованию высоколипофильных сложных эфиров по настоящему изобретению, или имеют первичный или вторичный атом азота (включая атом азота в положении 1 индазольной кольцевой системы), способный к образованию высоколипофильных амидов по настоящему изобретению. Первичный или вторичный атом азота альтернативно может быть ацилирован C_4-C_{18} алкоксикарбонилхлоридом с получением высоколипофильного карбаматного производного. Представители таких спиртов и аминов и их высоколипофильных производных могут быть обнаружены в примерах настоящего изобретения.

Известно в данной области, что путем такого преобразования могут быть получены длительно действующие производные лекарственных средств. В европейской патентной публикации № 260070 описан эфир деканоатгалоперидола пролонгированного действия. В международной публикации № W/O 92/06089 описаны амидные производные сертиндола с длительным высвобождением.

RU 2216545 C2

RU 2216545 C2

Ниже даны типичные примеры соединений по настоящему изобретению, которые могут быть получены описанными выше способами:

1-[4-[3-[4-(1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинил]пропокси]-3-метоксифенил]этанон;

1-[4-[3-[4-(1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]-3-метоксифенил]этанон;

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-3-метоксифенил]этанон;

1-[4-[4-[4-(1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]бутокси]-3-метоксифенил]этанон;

1-[4-[4-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-бутокси]-3-метоксифенил]этанон;

1-[4-[2-[4-(1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]этокси]-3-метоксифенил]этанонфумарат;

1-[4-[4-[4-(1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинил]бутокси]-3-метоксифенил]этанонфумарат;

1-[4-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-этокси]-3-метоксифенил]этанон;

4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-3-метокси- α -метилбензолметанол;

1-[4-[3-[4-(1,2-бензизотиазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]-3-метоксифенил]этанон;

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-3-гидроксифенил]этанон;

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинил]пропокси]-

RU 2216545 C2

RU 2216545 C2

3-метоксифенил]этанон;

1-[4-[4-[4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинил]бутоксид]-3-метоксифенил]этанон;

1-[4-[3-[4-(1H-индазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]-3-метоксифенил]этанон;

1-[4-[3-[4-(6-хлор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-3-метоксифенил]этанон;

1-[4-[4-[4-(6-хлор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-бутоксид]-3-метоксифенил]этанонфумарат;

1-[4-[3-[4-(5-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-3-метоксифенил]этанон;

6-фтор-3-[1-[3-(2-метоксифенокси)пропил]-4-пиперидинил]-1,2-бензизоксазолфумарат;

[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]-3-метоксифенил]фенилметанон;

1-[4-[4-[4-(1H-индазол-3-ил)-1-пиперидинил]бутоксид]-3-метоксифенил]этанон;

1-[4-[2-[4-(6-хлор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-этоксид]-3-метоксифенил]этанон;

1-[3-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]фенил]этанонфумарат;

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-2-метилфенил]этанон;

1-[2-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-5-метилфенил]этанон;

N-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-3-метоксифенил]ацетамидполуфумарат;

6-хлор-3-(1-пиперазинил)-1H-индазол;

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]-3-метоксифенил]этанон;

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-3-метилфенил]этанонполуфумарат;

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]фенил]этанон;

1-[4-[3-[4-(6-хлор-1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинил]пропокси]-3-метоксифенил]этанон;

1-[4-[4-[4-(1,2-бензизотиазол-3-ил)-1-пиперазинил]бутокси]-3-метоксифенил]этанон;

4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]-3-метоксибензонитрил;

1-[4-[4-[4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-пиперидинил]бутокси]-3-метоксифенил]этанон;

1-[4-[3-[4-(1-бензоил-6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинил]-пропокси]-3-метоксифенил]этанонсесквифумарат;

1-[4-[4-[4-(6-хлор-1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинил]бутокси]-3-метоксифенил]этанон;

1-[4-[3-[4-(1,2-бензизотиазол-3-ил)-1-пиперазинил]пропокси]-3-метоксифенил]этанонполуфумарат;

1-[3,5-дибром-4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]фенил]этанон;

1-[4-[2-[4-(1,2-бензизотиазол-3-ил)-1-пиперазинил]этокси]-3-метоксифенил]этанон;

6-фтор-3-[1-(3-феноксипропил)-4-пиперидинил]-1,2-бензизоксазол;

RU 2216545 C2

RU 2216545 C2

1-[4-[2-[4-(6-хлор-1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинил]этокси]-3-метоксифенил]этанон;

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-3-метилмеркаптофенил]этанон;

1-[4-[4-[4-(1,2-бензизотиазол-3-ил)-1-пиперидинил]бутокси]-3-метоксифенил]этанон;

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-3-метоксифенил]фенилметанон;

1-[3-бром-4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]фенил]этанон;

3-[1-[3-[4-(1-этоксиэтил)-2-метоксифенокси]пропил]-4-пиперидинил]-6-фтор-1,2-бензизоксазолгидрохлорид;

3-[1-[3-[4-(1-ацетоксиэтил)-2-метоксифенокси]пропил]-4-пиперидинил]-6-фтор-1,2-бензизоксазолфумарат;

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-3-метоксифенил]пентанон;

2-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-N-метилбензоламинполуфумарат;

3-[1-[3-(4-бром-2-метоксифенокси)пропил]-4-пиперидинил]-6-фтор-1,2-бензизоксазол;

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-3-метоксифенил]пропанон;

4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]-3-метоксибензамид;

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-3-(метиламино)фенил]этанон;

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-

RU 2216545 C2

RU 2216545 C2

пропокси]-3-этоксифенил]этанон;

N-[2-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]фенил]ацетамид;

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-3-диметиламинофенил]этанон;

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-2-метоксифенил]этанонгидрохлорид;

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-3-метоксифенил]-2,2,2-трифторэтанон;

4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-3-гидрокси- α -метилбензолметанол;

2-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]анилиндигидрохлорид;

N-[5-ацетил-2-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]фенил]ацетамид;

3-[1-[3-(4-этил-3-метоксифеноксипропил)-4-пиперидинил]-6-фтор-1,2-бензизоксазолгидрохлорид;

1-[3,5-диметокси-4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]фенил]этанон;

N-[3-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]фенил]ацетамидполуфумарат;

3-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]анилин;

3-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-4-метоксианилин;

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизотиазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-3-метиламинофенил]этанонфумарат;

N-[3-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизотиазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-4-метоксифенил]ацетамид;

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизотиазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-3-метоксифенил]этанонгидрохлорид;

N,N-диметил-4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]-3-метоксибензамид;

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-3-метоксифенил]этаноноксим;

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]метоксифенил]этаноноксима простой O-метильный эфир;

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-3-метоксифенил]этанонгидразон;

6-фтор-3-[1-[3-[2-метокси-4-(1-метилэтенил)фенокси]пропил]-4-пиперидинил]-1,2-бензизоксазолгидрохлорид;

(Z)-1-[4-[(4-хлор-2-бутенил)окси]-3-метоксифенил]этанон;

(Z)-1-[4-[[4-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-2-бутенил]окси]-3-метоксифенил]этанон;

(E)-1-[3-[[4-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-2-бутенил]окси]-4-гидроксифенил]этанонгидрохлорид;

(E)-1-[3-[[4-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-2-бутенил]окси]-4-бензилоксифенил]этанон;

6-(3-хлорпропокси)-5-метоксииндол;

6-фтор-3-[1-[3-[(5-метокси-1H-индол-6-ил)окси]пропил]-4-пиперидинил]-1,2-бензизоксазол;

6-фтор-3-[1-[3-[(1H-индол-7-ил)окси]пропил]-4-пиперидинил]-1,2-бензизоксазолполуфумарат;

6-фтор-3-[1-(3-гидроксипропил)-4-пиперидинил]-1,2-бенз-

изоксазол;

6-фтор-3-[1-(2-пиримидинокси)пропил]-4-пиперидинил]-1,2-бенз-
изоксазолфумарат;

6-ацето-2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-
метил-1,4-бензодиоксан;

2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]метил-1,4-
бензодиоксан;

2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]этил-1,4-
бензодиоксан;

6-(3-хлорпропокси)-7-метокси-1-тетралон;

6-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]проп-
окси]-7-метокси-1-тетралон;

N-(3-хлорпропил)-2-бензоксазолинон;

N-(3-хлорпропил)-6-ацетил-2-бензоксазолинон;

N-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-
пропил]-6-ацетил-2-бензоксазолинон;

N-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-
пропил]фталимид;

1-(3-аминопропил)-4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)пиперидин-
дигидрохлорид;

цис-2-(3-(4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил)-
пропил)гексагидро-1H-изоиндол-1,3-дионгидрохлорид;

N-[4-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-
бутил]фталимид;

1-(4-аминобутил)-4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)пиперидин-
дигидрохлорид;

цис-2-(4-(4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил)-

бутил)гексагидро-1H-изоиндол-1,3-дионгидрохлорид;

1-[4-[[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропил]тио]-3-метоксифенил]этанон;

4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-(2'-метоксифенил)бутил-пиперидинмалеинат;

4-(4-бромбутил)-1-(1,3-дитиан-2-ил)этилбензол;

1-[4-(1,3-дитиан-2-ил)этил]фенил-4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)бутилпиперидин;

1-[4-(4'-ацетофенил)бутил]-4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)пиперидин;

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропиламино]-3-метоксифенил]этанон;

(2,4-дифторфенил)-[1-(фенилметил)-3-пирролидинил]метанон-оксалат;

6-фтор-3-[1-(фенилметил)-3-пирролидинил]-1,2-бензизоксазол-фумарат;

(E)-1-[4-[(4-бром-2-бутенил)окси]-3-метоксифенил]этанон;

4-(3-хлорпропокси)-3-метоксибензальдегид;

6-фтор-3-(3-пирролидинил)-1,2-бензизоксазолгидрохлорид;

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропиламино]-3-гидроксифенил]этанон;

1-[3-ацетиламино-4-(3-хлорпропокси)фенил]этанон;

N-[2-(3-гидроксипропокси)фенил]ацетамид;

4-(3-хлорпропокси)-3-метоксибензальдегид;

(±)-1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-2-метилпропокси]-3-метоксифенил]этанон;

(S)-(+)-1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пипе-

RU 2216545 C2

RU 2216545 C2

ридинил]-2-метилпропокси]-3-метоксифенил]этанон;
 (R)-(-)-1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пипе-
 ридинил]-2-метилпропокси]-3-метоксифенил]этанон;
 1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-
 2,2-диметилпропокси]-3-метоксифенил]этанон;
 (±)-1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пипериди-
 нил]-2-фенилпропокси]-3-метоксифенил]этанон;
 (±)-1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пипериди-
 нил]-2-(3-хлорфенил)пропокси]-3-метоксифенил]этанон;
 (±)-1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пипериди-
 нил]-2-(фенилметил)пропокси]-3-метоксифенил]этанон;
 (±)-1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пипериди-
 нил]-1-метилпропокси]-3-метоксифенил]этанон;
 (±)-1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пипериди-
 нил]-3-метилпропокси]-3-метоксифенил]этанон;
 (±)-1-[4-[4-[4-(1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-3-
 метилбутокси]-3-метоксифенил]этанон;
 (±)-1-[4-[4-[4-(1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-3-
 фенилбутокси]-3-метоксифенил]этанон;
 (±)-1-[4-[4-[4-(1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-2-(2-
 фенилэтил)бутокси]-3-метоксифенил]этанон;
 (±)-[4-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-
 1-метилэтокси]-3-метоксифенил]этанон;
 (E)-1-[4-[4-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пипериди-
 нил]-1-метил-2-бутенил]окси]-3-метоксифенил]этанон;
 (Z)-1-[4-[4-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пипериди-
 нил]-3-метил-2-бутенил]окси]-3-метоксифенил]этанон;

RU 2216545 C2

RU 2216545 C2

(±) -1- [4- [4- [4- (6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил) -1-пиперидинил] -
 -1-пропил-2-бутинил]окси]-3-метоксифенил] этанон;
 (§) - (+) -1- [4- [3- [4- (6-фтор-1H-индазол-3-ил) -1-пиперазинил] -
 2-метилпропокси]-3-метоксифенил] этанон;
 (R) - (-) -1- [4- [3- [4- (6-фтор-1H-индазол-3-ил) -1-пиперазинил] -2-
 метилпропокси] -3-метоксифенил] этанон;
 (±) -1- [4- [4- [4- (1,2-бензизотиазол-3-ил) -1-пиперазинил] -3-метил-
 бутокси] -3-метоксифенил] этанон;
 (±) -1- [4- [3- [4- (6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил) -1-пиперидинил] -
 2-фенилпропокси] -3-метоксифенил] этанон; и
 (±) -6-фтор-3- [1- [3- (2-метил- (2-метоксифенокси) пропил] -4-пипери-
 динил] -1,2-бензизоксазол.

Соединения по настоящему изобретению используются при
 лечении психоза благодаря их способности вызывать антипсихо-
 тическую реакцию у млекопитающих. Антипсихотическую активность
 определяют при испытании на карабкающихся (лезущих на стенку)
 мышах методом, аналогичным тому, что описан Р. *Protais, et al.*,
Psychopharmacol. 50:1 (1976) и В. *Castall,*
J. Pharmacol. 50:39 (1978).

Мышей-самцов СК-1 (23-27 граммов) содержат группами
 в стандартных лабораторных условиях. Мышей помещают в индиви-
 дуальные проволочные клетки (4"x10", т.е. примерно 10 см х 25
 см) и дают им один час на адаптацию и исследование новой
 окружающей среды. Затем вводят подкожно апоморфин в дозе
 1,5 мг/кг, что заставляет всех мышей карабкаться на стенку
 в течение 30 минут. Соединения, испытываемые на антипсихоти-
 ческую активность, вводят внутривенно или дают пероральными
 дозами с различными временными интервалами, например 30 минут,

60 минут и т. д., перед введением апоморфина с экранирующей позой 10-60 мг/кг.

Для оценки карабканья берут 3 показания через 10, 20 и 30 минут после введения апоморфина по следующей шкале:

-----	-----
Карабканье мышей с:	Баллы
-----	-----
4 лапками на полу (нет влезания)	0
2 лапками на стенке (стояние на задних лапках)	1
4 лапками на стенке (полное влезание)	2
-----	-----

Мышей, постоянно лезущих на стенку до инъекции апоморфина, отбрасывали.

При полном влезании в результате введения апоморфина животные висят на стенках клетки (довольно неподвижно) в течение длительных периодов времени. Наоборот, влезания, обусловленные простой двигательной стимуляцией, обычно длятся лишь несколько секунд.

Баллы карабканья индивидуально суммируют (максимальный балл: 6 на мышь по 3 показаниям) и общий балл контрольной группы (растворитель внутривенно и апоморфин подкожно) принимают за 100%. Вычисленные при линейном регрессивном анализе значения ED₅₀ (пределы достоверности 95%) некоторых из соединений по настоящему изобретению, а также стандартного антипсихотического средства представлены в таблице 1.

Таблица 1

Соединение	Испытание на карабках- щихся мышах (ED ₅₀ мг/кг внутрибрюшинно)
1-[4-[3-[4-(1H-индазол-3-ил)-1-пипе- разинил]пропокси]-3-метоксифенил]- этанон	0,98
1-[4-[3-[4-(1,2-бензизоксазол-3-ил)- 1-пиперидинил]пропокси]-3-метокси- фенил]этанон	0,67
1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол- 3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]-3-метокси- фенил]этанон	0,095
1-[4-[4-[4-(1,2-бензизоксазол-3-ил)- 1-пиперидинил]бутокси]-3-метокси- фенил]этанон	1,6
1-[4-[4-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол- 3-ил)-1-пиперидинил]бутокси]-3-метокси- фенил]этанон	0,68
1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизотиазол- 3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]-3-метокси- фенил]этанонгидрохлорид	0,16
2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)- 1-пиперидинил]этил]-1,4-бензодиоксан	0,29
(Z)-1-[4-[[4-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол- 3-ил)-1-пиперидинил]-2-бутенил]окси]-3- метоксифенил]этанон	0,61
1-[4-(4'-ацетофенил)бутил]-4-(6-фтор- 1,2-бензизоксазол-3-ил)пиперидин	0,34
6-фтор-3-[1-(3-гидроксипропил)-4-пипе- ридинил]-1,2-бензизоксазол	4,1
4-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)- 1-пиперидинил]бутилдеканоатфумарат	3,31
1-(3-аминопропил)-4-(6-фтор-1,2-бенз- изоксазол-3-ил)пиперидиндигидрохлорид	22,6
N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)- 1-пиперидинил]этил]фталимид	5,0

RU 2216545 C2

RU 2216545 C2

N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]этил]фталимидгидрохлорид	0,48
6-фтор-3-[1-[3-[(изохинол-5-ил)окси]-пропил]-4-пиперидинил]-1,2-бензизоксазолсесквифумарат	0,172
N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизотриазол-3-ил)-1-пиперидинил]этил]фталимидгидрохлорид	0,38
N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]этил]-3,6-дифторфталимид	2,9
N-[2-[4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинил]этил]фталимид	1,2
N-[2-[4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-пиперидинил]этил]фталимидгидрохлорид	0,8
2,3-дигидро-2-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]этил]-3-метилен-1H-изоиндол-1-онгидрохлорид	0,64
2,3-дигидро-2-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]этил]-3-метил-1H-изоиндол-1-онгидрохлорид	1,17
N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]этил]-4-аминофталимидфумарат	0,097
N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]этил]-4-гидроксифталимидгидрохлорид	1,6
2-[2-[4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинил]этил]-2,3-дигидро-3-гидрокси-1H-изоиндол-1-онполуфумарат	2,2
2-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]этил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он	1,9
N-[2-[4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинил]этил]-4-метилфталимиддигидрохлорид	0,37
N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]этил]-3-метоксифталимид	0,16
4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-[2-(2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)этил]-пиперидиндигидрохлорид	0,36

3-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]этил]-2-метил-3Н-хиназолин-4-он	0,61
4-(6-фтор-1Н-индазол-3-ил)-1-[2-(2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)этил]-пиперазиндималеинат	0,25
N-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]бутил]фталимидгидрохлорид	0,7
1-(1,2,3,4-тетрагидро-1Н-изохинолин-2-ил)-2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]этанонгидрохлоридэтанолят	6,25
4-(6-фтор-1Н-индазол-3-ил)-1-[2-(5-фтор-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)этил]-пиперазиндималеинат	0,16
4-(6-фтор-1Н-индазол-3-ил)-1-[3-(2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)пропил]-пиперазиндималеинат	0,46
N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]этил]-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолиндифумарат	0,23
2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-1-(2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)этанонфумарат	2,33
4-(6-фтор-1Н-индазол-3-ил)-1-[2-(5-фтор-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)этил]-пиперидиндималеинат	0,27
N-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]этил]-1,2,3,4-тетрагидро-хинолинфумарат	1,19
4-(6-фтор-1Н-индазол-3-ил)-1-[2-(2,3-дигидро-5-метил-1Н-изоиндол-2-ил)этил]-пиперазиндифумарат	0,17
4-(6-фтор-1Н-индазол-3-ил)-1-[2-(2,3-дигидро-4-метил-1Н-изоиндол-2-ил)этил]-пиперазиндифумарат	0,35
4-(1Н-индазол-3-ил)-1-[2-(2,3-дигидро-5-фтор-1Н-изоиндол-2-ил)этил]-пиперазиндималеинат	1,32
N-[2-[4-(6-фтор-1Н-индазол-3-ил)-1-пиперидинил]этил]-1,2,3,4-тетрагидро-	

изохинолиндималеинат	0,44
Клозапин (стандарт)	8,1

Антипсихотическую реакцию обеспечивают введением объекту, требующему такое лечение, соединений по настоящему изобретению в виде эффективной пероральной, парентеральной или внутривенной дозы от 0,01 до 50 мг/кг массы тела в сутки. Однако понятно, что для любого конкретного объекта должна быть установлена конкретная схема приема лекарственного средства в соответствии с индивидуальной потребностью и профессионализмом лица, вводящего или контролирующего введение указанного соединения. Понятно также, что указанные в данном описании дозы являются лишь примерными и ни в какой степени не ограничивают объем или осуществление изобретения.

Некоторые из соединений по настоящему изобретению используются также в качестве анальгетиков, благодаря их способности облегчать боль у млекопитающих. Анальгетическую полезность демонстрирует испытание на мышах на дёргание (корчи) от боли, вызываемое фенил-пара-хиноном, которое является стандартным испытанием на обезболивание: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 95:729 (1957). Так, например, вводимая подкожно доза, обеспечивающая приблизительно 50%-ное угнетение дёргания от боли (ED₅₀) у мышей при этом испытании, показана в таблице 2.

RU 2 2 1 6 5 4 5 C 2

RU 2 2 1 6 5 4 5 C 2

Таблица 2

Соединение	Угнетение вызванного фенилхиноном дёргания от боли (ED ₅₀ мг/кг, подкожно)
1-[4-[3-[4-(1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинил]пропокси]-3-метокси-фенил]этанон	0,06
1-[4-[3-[4-(1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]-3-метокси-фенил]этанон	0,17
1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]-3-метокси-фенил]этанон	0,03
Пропоксифен (стандарт)	3,9
Пентазоцин (стандарт)	1,3

Аналгезию обеспечивают введением объекту, требующему такое лечение, соединений по настоящему изобретению в виде эффективной пероральной, парентеральной или внутривенной дозы от 0,01 до 100 мг/кг массы тела в сутки. Однако понятно, что для любого конкретного объекта должна быть установлена конкретная схема приема лекарственного средства в соответствии с индивидуальной потребностью и профессионализмом лица, вводящего или контролирующего введение указанного соединения. Понятно также, что указанные в данном описании дозы являются лишь примерными и ни в какой степени не ограничивают объем или осуществление изобретения.

Эффективные количества соединений по настоящему изобретению могут быть введены больному любым из нескольких способов, например, перорально в форме капсул или таблеток, парен-

терально в форме стерильных растворов или суспензий и в некоторых случаях внутривенно в форме стерильных растворов.

Соединения по настоящему изобретению, эффективные сами по себе, могут быть изготовлены и введены в виде их фармацевтически приемлемых солей присоединения с целью обеспечения стабильности, удобства кристаллизации, повышенной растворимости и т. п. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли присоединения включают соли неорганических кислот, например хлороводородной, серной, азотной и т. п.; соли одноосновных карбоновых кислот, например уксусной, пропионовой и т. п.; соли двухосновных карбоновых кислот, например малеиновой, фумаровой и т. п.; и соли трёхосновных карбоновых кислот, таких, как карбоксиантарная, лимонная и т. п.

Эффективные количества соединений по настоящему изобретению могут быть введены перорально, например, с инертным разбавителем или со съедобным носителем. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. Для перорального терапевтического введения соединения по настоящему изобретению могут быть объединены с наполнителем и использованы в форме таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток, жевательных резинок и т. п. Эти лекарственные формы должны содержать, по крайней мере, 0,5% активного соединения по настоящему изобретению, но это количество может быть изменено в зависимости от конкретной формы в пределах около от 4% до 70% массы отдельной формы. Количество активного соединения в такой композиции должно обеспечивать подходящее дозирование. Предпочтительные композиции и

лекарственные формы по настоящему изобретению изготавливают так, чтобы разовая доза лекарственной формы для перорального введения содержала 1,0-300 миллиграммов активного соединения по настоящему изобретению.

Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т. п. могут также содержать следующие компоненты: связывающее вещество, такое, как микрокристаллическая целлюлоза, трагакант или желатин; наполнитель, такой, как крахмал или лактоза; разрыхляющее вещество, такое, как альгиновая кислота, Примогель, кукурузный крахмал и т. п.; смазывающее вещество, такое, как стеарат магния или Стеротес; скользящее вещество, такое, как коллоидный диоксид кремния; и подслащивающее вещество, такое, как сахароза или сахарин, или корригирующее вещество, такое, как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновая отдушка. Когда лекарственной формой является капсула, она может содержать в дополнение к указанным веществам жидкий носитель, такой, как жирное (нелетучее) масло. Другие лекарственные формы могут содержать различные вещества, изменяющие физический вид лекарственной формы, например в виде покрытий. Так, таблетки или пилюли могут быть покрыты сахаром, шеллаком или другими энтеросолюбильными оболочками. Сироп может содержать, кроме активных соединений, сахарозу в качестве подслащивающего вещества и некоторые консерванты, красители, пигменты и корригенты. Вещества, используемые при изготовлении этих различных композиций, должны быть фармацевтически чистыми и нетоксичными в используемых количествах.

Для парентерального терапевтического введения активное

соединение по настоящему изобретению может быть включено в раствор или суспензию. Эти лекарственные формы должны содержать по крайней мере 0,1% активного соединения, но количество может быть изменено в пределах около между 0,5% и 50% их массы. Количество активного соединения в таких композициях должно обеспечивать подходящее дозирование. Предпочтительные композиции и лекарственные формы по настоящему изобретению изготавливают так, чтобы лекарственная форма для парентерального введения содержала от 0,5 до 100 миллиграммов активного соединения.

Растворы и суспензии также могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекции, солевой раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные вещества, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатообразующие вещества, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и вещества для регулирования тонуса, такие как хлорид натрия или декстроза. Препарат для парентерального введения может быть помещен в ампулы, разовые шприцы или флаконы для большого количества доз, изготовленные из стекла или пластика.

Высоколипофильные сложные эфиры, амиды и карбаматы по настоящему изобретению способны к длительному высвобождению в организме млекопитающих в течение нескольких дней или от примерно одной до четырех недель, когда они изготовлены и вве-

дены в форме депо-препаратов, как, например, при инъекции их в правильно выбранном фармацевтически приемлемом масле. Предпочтительными маслами являются растительные, такие, как сезамовое, хлопковое, кукурузное, кокосовое, соевое, оливковое и т. п. масла, или синтетические сложные эфиры жирных кислот и многофункциональные спирты, такие, как глицерин или пропиленгликоль.

Депо-композиции по настоящему изобретению изготавливают путем растворения высоколипофильного сложного эфира, амида или карбамата по настоящему изобретению в фармацевтически приемлемом масле в стерильных условиях. Масло выбирают так, чтобы обеспечить высвобождение активного компонента в течение желаемого периода времени. Подходящее масло можно легко определить, обратившись к известным материалам или без лишних экспериментов к специалисту в данной области техники.

Подходящая доза соединения в соответствии с данным вариантом осуществления изобретения составляет, примерно, от 0,01 до 10 мг/кг массы тела на инъекцию. В соответствии с предпочтительным вариантом депо-препараты по настоящему изобретению вводят в виде препаратов разовой дозы, содержащих примерно 0,5-5,0 мл 0,1-20%-ного (масса/масса) раствора соединения в масле. Следует понимать, что указанные в данном описании дозы являются лишь примерными и ни в коей мере не ограничивают объем или существо изобретения.

Следующие примеры служат лишь для иллюстрации и не должны быть истолкованы как ограничивающие изобретение. Все температуры даны в градусах Цельсия ($^{\circ}\text{C}$), если не указано иное.

ПРИМЕР_1

1-[4-[3-[4-(1H-Индазол-3-ил)-1-пиперазинил]пропокси]-3-метоксифенил]этанон:

(А) 2-Фенилсульфонилгидразид 2-бромбензойной кислоты

К раствору гидразида 2-бромбензойной кислоты (132 г) в пиридине (1,2 л), охлажденному до примерно 10 °С в ледяной бане, добавляли бензолсульфонилхлорид (78,3 мл). После окончания добавления реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение четырех часов и затем вливали в хлороводородную кислоту со льдом, в результате чего в осадок выпало желтое твердое вещество (135 г). Это вещество перекристаллизовывали из изопропанола, получив в результате 125 г 2-фенилсульфонилгидразида 2-бромбензойной кислоты, т. пл. = 154-156 °С.

(В) Фенилсульфонилгидразон α -хлор-2-бромбензальдегида

Смесь 2-фенилсульфонилгидразида 2-бромбензойной кислоты (125 г, 350 ммоль) и тионилхлорида (265 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. После около 15 минут нагревания твердое вещество ушло в раствор. Реакционной смеси давали возможность охладиться и затем выливали ее в гексан. Собирали полученное твердое вещество (124 г), которым был фенилсульфонилгидразон α -хлор-2-бромбензальдегида, т. пл. = 120-122 °С.

(С) 1-[[{(Фенилсульфонил)гидразоно}-(2-бромфенил)метил]-4-метилпиперазин

К перемешиваемому раствору (под азотом) фенилсульфонилгидразона α -хлор-2-бромбензальдегида (271,1 г, 720 ммоль) в

тетрагидрофуране (ТГФ, 2 л) добавляли по каплям *N*-метилпиперазин (159,7 г, 1600 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды три часа и затем давали ей постоять при температуре окружающей среды 16 часов. Реакционную смесь охлаждали в ледяной бане и затем фильтровали для удаления образовавшегося пиперазингидрохлорида. Фильтрат концентрировали, получив в результате коричневую смолу. Смолу растирали с горячим ацетонитрилом, смесь охлаждали в ледяной бане и уже холодную фильтровали для удаления нежелательного побочного продукта. Затем фильтрат концентрировали, получая в результате 392,9 г неочищенного 1-[[[(фенилсульфонил)-гидразоно]-(2-бромфенил)метил]-4-метилпиперазина в виде коричневой смолы.

(D) 3-(4-Метил-1-пиперазинил)-1-фенилсульфонил-1H-индазол

Смесь 1-[[[(фенилсульфонил)гидразоно]-(2-бромфенил)-метил]-4-метилпиперазина (31,0 г, 80 ммоль), медной бронзы (3,1 г), K_2CO_3 (11,5 г) и диметилформамида (500 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Реакционную смесь выливали в воду и водную суспензию интенсивно перемешивали с этилацетатом. Двухфазную смесь фильтровали через целит, после чего разделяли слои. Водную часть экстрагировали другой порцией этилацетата и объединенные экстракты промывали (H_2O) и сушили ($MgSO_4$). Концентрирование экстракта давало твердое вещество, которое растирали с эфиром, получая в результате 19,7 г твердого вещества. Это вещество перекристаллизовывали из изопропанола с получением 17,7 г

(60%) продукта, т. пл. = 158-161°C. Образец для анализа получили другой перекристаллизацией из изопропанола (с обработкой активированным углем), что давало бесцветные кристаллы 3-(4-метил-1-пиперазинил)-1-фенилсульфонил-1Н-индазола, т. пл. = 160-161°C.

АНАЛИЗ:

Вычислено для $C_{18}H_{20}N_4O_2S$:	60,66%С	5,66%Н	15,72%N
Найдено:	60,45%С	5,62%Н	15,61%N

(E) 4-[1-(Фенилсульфонил)-1Н-индазол-3-ил]-1-пиперазинкарбонитрил

К перемешиваемой смеси 3-(4-метил-1-пиперазинил)-1-фенилсульфонил-1Н-индазола (237 г, 0,67 моль), K_2CO_3 (102 г, 0,74 моль) и диметилсульфоксида (ДМСО, 2000 мл) в азоте добавляли цианбромид (72 г, 0,68 ммоль), растворенный в ДМСО (525 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5,5 часов и затем выливали в H_2O (7 л). Твердое вещество, выпавшее из раствора в осадок, собирали путем фильтрования и тщательно промывали водой, что давало 168 г (68%) продукта. Образец (5,2 г) перекристаллизовывали дважды из смеси этанол- H_2O , получая в результате 4,0 г 4-[1-(фенилсульфонил)-1Н-индазол-3-ил]-1-пиперазинкарбонитрила, т. пл. = 178-180°C.

АНАЛИЗ:

Вычислено для $C_{18}H_{17}N_5O_2S$:	58,85%С	4,66%Н	19,06%N
Найдено:	59,01%С	4,63%Н	19,09%N

(F) 3-(1-Пиперазинил)-1Н-индазол

К перемешиваемой смеси 4-[1-(фенилсульфонил)-1Н-индазол-

RU 2216545 C2

RU 2216545 C2

3-ил]-1-пиперазинкарбонитрила (163 г, 0,44 моль) в тетрагидрофуране (2,0 л) добавляли по каплям литийалюминийгидрид (880 мл, 0,88 ммоль 1 М раствора литийалюминийгидрида в тетрагидрофуране). После окончания добавления реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником при перемешивании в течение 6 часов, перемешивали при температуре окружающей среды один час и давали стоять при комнатной температуре всю ночь. Реакцию быстро прекращали осторожным добавлением по каплям воды. Убедившись в отсутствии выделения водорода, реакционную смесь фильтровали, и отфильтрованный осадок литиевой соли тщательно промывали тетрагидрофураном. Фильтрат объединяли с фильтратом другого выполнения эксперимента (все вместе с исходным материалом составляло в общем 300 г, т.е. 820 ммоль) и объединенные фильтраты концентрировали, получая в результате 372 г желтого твердого вещества, суспендированного в воде. Была сделана попытка распределить продукт между водой и дихлорметаном, но оказалось, что продукт лишь немного растворяется в дихлорметане. Поэтому двухфазную суспензию продукта фильтровали через воронку с крупнопористой пластинкой из спеченного материала, и отфильтрованный белый продукт сушили, в результате чего получили 121 г продукта. Две фазы фильтрата разделяли и воду опять экстрагировали дихлорметаном. Все дихлорметановые фазы объединяли, промывали дважды водой, сушили сульфатом магния и концентрировали, получая в результате 41 г коричневого остатка. Остаток растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением 10 г твердого вещества цвета беж, т.пл.=139-150°C. ЯМР- и МС-спектры соответствовали структуре.

RU
2
2
1
6
5
4
5
C
2

RU
2
2
1
6
5
4
5
C
2

Перекристаллизация 10 г продукта из толуола давала 7,5 г 3-(1-пиперазинил)-1H-индазола, т. пл. = 153-155°C.

(G) 3-(4-Метил-1-пиперазинил)-1H-индазол

Перемешанную смесь 3-(4-метил-1-пиперазинил)-1-фенил-сульфонил-1H-индазола (13,5 г, 38 ммоль), метанола (150 мл) и 25% CH₃ONa в метаноле (15,3 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником 2,5 часа. Реакционную смесь концентрировали до примерно одной десятой ее объема и добавляли воду, что давало красный раствор. Раствор экстрагировали дихлорметаном, экстракт промывали (H₂O), сушили (MgSO₄) и растворитель концентрировали, получая в результате 6,6 г розового твердого вещества. Две перекристаллизации из смеси толуол-гексан давали 4,3 г (52%) 3-(4-метил-1-пиперазинил)-1H-индазола в виде небелого твердого вещества, т. пл. 111-113°C.

АНАЛИЗ:

Вычислено для C ₁₂ H ₁₆ N ₄ :	66,64%С	7,46%Н	25,91%N
Найдено:	66,83%С	7,42%Н	25,69%N

(H) 4-(1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинкарбонитрил

К перемешиваемой смеси цианбромида (5,3 г, 0,05 моль), K₂CO₃ (7,1 г) и диметилсульфоксида (40 мл) добавляли по каплям 3-(4-метил-1-пиперазинил)-1H-индазол (11,0 г, 0,051 моль), растворенный в диметилсульфоксиде (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды 1 час и затем вливали в воду. Водную суспензию экстрагировали этилацетатом, этилацетат промывали (H₂O), сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением 7,8 г (67%) желтого твердого вещества. Этот образец объединяли с другим и дважды перекристал-

лизовывали из толуола, получая в результате аналитически чистый 4-(1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинкарбонитрил в виде белого твердого вещества, т. пл. = 120-122^oC.

АНАЛИЗ:

Вычислено для C₁₂H₁₃N₅: 63,42%С 5,76%Н

Найдено: 63,04%С 5,84%Н

(I) 3-(1-Пиперазинил)-1H-индазол

Смесь 4-(1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинкарбонитрила (8,0 г, 40 ммоль) и 25%-ной H₂SO₄ (100 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 4,5 часов. Реакционную смесь охлаждали в ледяной бане и делали основной путем добавления по каплям 50%-ного NaOH. Основной раствор экстрагировали этилацетатом. Этилацетат промывали водой, сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением 5,2 г (73%) целевого соединения в виде твердого вещества. Твердое вещество дважды перекристаллизовывали из толуола, получая в результате 3,0 г 3-(1-пиперазинил)-1H-индазола, т. пл. = 153-155^oC.

АНАЛИЗ:

Вычислено для C₁₁H₁₄N₄: 65,32%С 6,98%Н 27,70%Н

Найдено: 65,21%С 6,99%Н 27,80%Н

(J) 1-[4-[3-[4-(1H-Индазол-3-ил)-1-пиперазинил]пропокси]-3-метоксифенил]этанон

Смесь 3-(1-пиперазинил-1H-индазола (4,0 г, 20 ммоль), K₂CO₃ (3,0 г, 22 ммоль), 1-[4-(3-хлорпропокси)-3-метоксифенил]этанона (5,3 г, 22 ммоль), нескольких кристаллов KI и диметилформаида (60 мл) перемешивали при 90^oC в течение 5 часов. Реакционную смесь выливали в воду и водную смесь экстр-

рагировали этилацетатом. Экстракт промывали (солевой раствор), сушили ($MgSO_4$) и растворитель концентрировали с получением белого твердого вещества, которое растирали с диэтиловым эфиром, получая в результате 7,0 г продукта. Две перекристаллизации из абсолютного этилового спирта давали 5,3 г (64%) аналитически чистого 1-[4-[3-[4-(1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинил]пропокси]-3-метоксифенил]этанона, т.пл. = 155-157°C.

АНАЛИЗ:

Вычислено для $C_{23}H_{28}N_4O_3$: 67,62%С 6,91%Н 13,72%N

Найдено: 67,45%С 6,74%Н 13,56%N

ПРИМЕР 2

1-[4-[3-[4-(1,2-Бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]-3-метоксифенил]этанон

Смесь 3-(4-пиперидинил)-1,2-бензизоксазолгидрохлорида (4,8 г, 20 ммоль), K_2CO_3 (5,2 г, 40 ммоль), 1-[4-(3-хлорпропокси)-3-метоксифенил]этанона (5,3 г, 22 ммоль), нескольких кристаллов KI и диметилформамида (60 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду и водную смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали, получая в результате коричневое масло. Масло хроматографировали на хроматографе Уотерс Преп (*Waters Prep*) 500, используя колонки с силикагелем и смесь этилацетат-диэтиламин (2%) в качестве элюента. Концентрирование соответствующих фракций давало 3,9 г продукта в виде не совсем белого твердого вещества. Перекристаллизация из абсолютного этилового спирта давала 2,6 г (33%) 1-[4-[3-[4-(1,2-

бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]-3-метоксифенил]-этанона в виде бесцветных игольчатых кристаллов, т. пл. = 102-104 °С.

АНАЛИЗ:

Вычислено для $C_{24}H_{28}N_2O_4$:	70,56%С	6,91%Н	6,86%N
Найдено:	70,73%С	6,93%Н	6,85%N

ПРИМЕР_3

1-[4-[3-[4-(6-Фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-3-метоксифенил]этанон

Перемешиваемую смесь 6-фтор-3-(4-пиперидинил)-1,2-бензизоксазолгидрохлорида (5,1 г, 20 ммоль), K_2CO_3 (5,2 г, 40 ммоль), 1-[4-(3-хлорпропокси)-3-метоксифенил]этанона (5,3 г, 22 ммоль), и диметилформаида (60 мл) нагревали при 90 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду и водную смесь экстрагировали этилацетатом. Этилацетат промывали водой, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали, получая в результате влажное твердое вещество. Перекристаллизация (дважды) из этилового спирта давала 5,0 г (58%) 1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]-3-метоксифенил]этанона в виде твердого вещества цвета беж, т. пл. = 118-120 °С.

АНАЛИЗ:

Вычислено для $C_{24}H_{27}FN_2O_4$:	67,60%С	6,38%Н	6,57%N
Найдено:	67,47%С	6,40%Н	6,53%N

ПРИМЕР_4

1-[4-[4-[4-(1,2-Бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]бутокси]-3-метоксифенил]этанон

Смесь 3-(4-пиперидинил)-1,2-бензизоксазолгидрохлорида

ветствующих фракций давало 5,1 г 1-[4-[4-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]бутокс]-3-метоксифенил]этанона в виде небелого твердого вещества, которое после перекристаллизации из этилового спирта дало 3,2 г (36%) беловатых игольчатых кристаллов, т. пл. 88-90°C.

АНАЛИЗ:

Вычислено для $C_{25}H_{29}FN_2O_4$:	68,16%С	6,64%Н	6,36%N
Найдено:	60,45%С	5,62%Н	6,29%N

ПРИМЕР_6

1-[4-[2-[4-(1,2-Бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]этокси]-3-метоксифенил]этанонфумарат

Смесь 3-(4-пиперидинил)-1,2-бензизоксазолгидрохлорида (4,8 г, 20 ммоль), K_2CO_3 (5,2 г, 40 ммоль), 1-[4-(2-хлорэтокси)-3-метоксифенил]этанона (5,0 г, 22 ммоль), и диметилформамида (90 мл) нагревали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду и водную смесь экстрагировали этилацетатом. Этилацетат промывали водой, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали, что давало масло. Постояв, масло затвердевало, в результате чего было получено твердое вещество цвета беж. Неочищенное твердое вещество дважды перекристаллизовывали из этилового спирта, что давало 5,9г небелого твердого вещества. Это вещество растворяли в этилацетате и добавляли фумаровую кислоту (1,2 г, 1,1 эквив.). Смесь кратковременно нагревали на паровой бане и затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. После выпадения в осадок первоначально зеленого масла декантировали супернатантный раствор. К декантированному раствору добавляли эфир и собирали белую

RU 2216545 C2

RU 2216545 C2

соль - фумарат (4,0 г). Соль дважды перекристаллизовывали из смеси этанол-эфир с получением 1,7 г (17) 1-[4-[2-4-(1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]этокси]-3-метоксифенил]-этанонфумарата, т.пл. = 127-129°C.

АНАЛИЗ:

Вычислено для $C_{23}H_{26}N_2O_4 \cdot C_4H_4O_4$: 63,52%С 5,92%Н 5,49%N

Найдено: 63,00%С 5,87%Н 5,42%N

ПРИМЕР 7

1-[4-[4-[4-(1Н-индазол-3-ил)-1-пиперазинил]бутокс]-3-метоксифенил]этанонфумарат

Перемешиваемую смесь 3-(1-пиперазинил)-1Н-индазола (4,0 г, 20 ммоль), K_2CO_3 (5,3 г, 40 ммоль), 1-[4-(4-бромбутокс)-3-метоксифенил]этанона (6,6 г, 22 ммоль) и диметилформаида (60 мл) нагревали при 75 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду, в результате чего из раствора выпадало в осадок белое твердое вещество. Собирая и высушивая твердое вещество, получали 7,2 г неочищенного продукта. Неочищенное твердое вещество дважды перекристаллизовывали из этилового спирта, что давало 4,1 г свободного основания, которое превращали в соль (фумарат) добавлением фумаровой кислоты (1,1 г) к соединению, растворенному в кипящем в колбе с обратным холодильником ацетоне. Полученную соль (5,0 г) перекристаллизовывали из этилового спирта, получая в результате 3,8 г (35%) 1-[4-[4-[4-(1Н-индазол-3-ил)-1-пиперазинил]бутокс]-3-метоксифенил]-этанонфумарата в виде белого твердого вещества, т.пл. = 163-165°C.

АНАЛИЗ:

Вычислено для $C_{24}H_{30}N_4O_3 \cdot C_4H_4O_4$:	62,44%С	6,36%Н	10,40%N
Найдено:	62,28%С	6,62%Н	10,34%N

ПРИМЕР_8

1-[4-[2-[4-(6-Фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-этокси]-3-метоксифенил]этанон

Перемешиваемую смесь 6-фтор-3-(4-пиперидинил)-1,2-бензизоксазолгидрохлорида (5,1 г, 20 ммоль), K_2CO_3 (5,2 г), 1-[4-(2-хлорэтокси)-3-метоксифенил]этанона (5,0 г, 1022 ммоль), и диметилформамида (90 мл) нагревали при $90^\circ C$ в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду и водную смесь экстрагировали этилацетатом. Этилацетат промывали водой, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали, что давало 7,4 г желтого твердого вещества. Твердое вещество хроматографировали на Уотерс Преп 500 с использованием смеси дихлорметан-метанол (4%) в качестве элюента, после чего концентрировали соответствующую фракцию с получением 4,0 г желтого твердого вещества. Твердое вещество перекристаллизовывали из этилового спирта, получая в результате 3,1 г (38%) 1-[4-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]этокси]-3-метоксифенил]этанона в виде желтоватых хлопьев, т. пл. = $132-134^\circ C$.

АНАЛИЗ:

Вычислено для $C_{23}H_{25}FN_2O_4$:	66,98%С	6,11%Н	6,79%N
Найдено:	66,90%С	6,20%Н	6,74%N

ПРИМЕР_9

4-[3-[4-(6-Фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-3-метокси- α -метилбензолметанол

К перемешиваемому раствору 1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]-3-метоксифенил]-этанона (4,0 г, 9,4 ммоль) в смеси метанол-тетрагидрофуран (60 мл, 1:1) добавляли борогидрид натрия (0,4 г, 10 ммоль). После начального выделения газа все нерастворимые вещества ушли в раствор. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов и ТСХ (тонкослойная хроматография) в это время показывала весьма незначительное количество исходного кетона. Поэтому добавляли еще 0,1 г борогидрида натрия и продолжали перемешивание еще 0,5 часа. Теперь ТСХ показывала полное исчезновение исходного материала. Реакционную смесь концентрировали до получения небелого остатка, который разводили водой и собирали, получая в результате 3,4 г спирта. Его перекристаллизовывали из толуола (два раза, с обработкой активированным углем), что давало 2,7 г (67%) 4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]-3-метокси- α -метилбензолметанола в виде белого твердого вещества, т.пл. = 136-138°C.

АНАЛИЗ:

Вычислено для $C_{24}H_{29}F N_2O_4$: 67,27%С 6,82%Н 6,54%F

Найдено: 67,59%С 6,89%Н 6,47%F

ПРИМЕР 10

1-[4-[3-[4-(1,2-Бензизотиазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]-3-метоксифенил]этанон

Смесь 3-(4-пиперидинил)-1,2-бензизотиазола (3,0 г, 13,7 ммоль), карбоната калия (2,3 г, 16,5 ммоль), 1-[4-(3-хлорпропокси)-3-метоксифенил]этанона (4,0 г, 16,5 ммоль), иодида

калия (200 мг) и ацетонитрила (100 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником (в азоте) в течение 24 часов. Охлажденную реакционную смесь фильтровали и отфильтрованный осадок тщательно промывали ацетонитрилом. Фильтрат концентрировали до получения маслянистого остатка, который распределяли между водой и этилацетатом. Этилацетатный экстракт тщательно промывали водой, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением 6,1 г масла цвета беж, которое, постояв, затвердевало. Продукт растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали, получая в результате 4,2 г бежевого твердого вещества. Соединение перекристаллизовывали из этилового спирта, что давало 3,5 г, а другая перекристаллизация из этилового спирта (с использованием обесцвечивающего угля) давала 2,4 г (41%) 1-[4-[3-[4-(1,2-бензизотиазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-3-метоксифенил]этанона, т.пл. = 93-95°C.

АНАЛИЗ:

Вычислено для $C_{24}H_{28}N_2O_3 S$:	67,90%С	6,65%Н	6,60%N
Найдено:	67,89%С	6,61%Н	6,59%N

ПРИМЕР 11

1-[4-[3-[4-(6-Фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]-пропокси]-3-гидроксифенил]этанон

(А) 1-[4-(3-хлорпропокси)-3-гидроксифенил]этанон

К перемешиваемому раствору 1-[4-(3-хлорпропокси)-3-метоксифенил]этанона (10,0 г, 41 ммоль) в метиленхлориде (120 мл), охлажденному до -50°C (сухой лед-метанол), добавляли по каплям 1 М раствор трибромида бора в метиленхлориде (123 мл, 120 ммоль). Температуру выдерживали в пределах между -40°C и

-50°C. После окончания добавления реакционной смеси давали достигнуть -30°C, после чего проверяли путем ТСХ (приблизительно через 15 минут после окончания добавления трибромида бора). Затем добавляли по каплям насыщенный раствор NaHCO_3 , не позволяя температуре подниматься выше 0°C в течение большей части периода добавления. Когда было добавлено достаточное количество NaHCO_3 , чтобы сделать раствор основным, собирали органический слой. Этот слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали, получая в результате 8,1 г темно-коричневого масла, затвердевшего при стоянии. Затвердевшее масло хроматографировали на жидкостном хроматографе (ЖХ) Уотерс Преп 500 (2 колонки с диоксидом кремния, смесь 2% метанол-метилхлорид в качестве элюента). После концентрирования соответствующих фракций получали 5,8 г коричневого липкого твердого вещества. Его перекристаллизовывали из диизопропилового эфира (с декантацией желтого диизопропилэфирного супернатанта с темно-коричневого маслянистого остатка), что давало сначала 2,5 г желтого твердого вещества. Концентрирование маточного раствора давало еще 0,5 г, т.пл. = 110-113°C.

(В) 1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]-3-гидроксифенил]этанон

Перемешиваемую смесь 6-фтор-3-(4-пиперидинил)-1,2-бензизоксазола (2,8 г, 13 ммоль), NaHCO_3 (1,1 г), нескольких кристаллов K_2CO_3 , 1-[4-(3-хлорпропокси)-3-гидроксифенил]этанона и ацетонитрила (100 мл) нагревали с обратным холодильником 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду и водную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали во-

дой, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением 5,7 г густого желтого масла. Масло хроматографировали на ЖХ Уотерс Преп 500 на силикагеле с использованием смеси 7% метанол-метиленхлорид. Концентрирование соответствующей фракции давало желтое масло, которое при стоянии давало 3,5 г соединения в виде бледно-желтого твердого вещества. Твердое вещество перекристаллизовывали из этилового спирта, получая в результате 2,7 г (50%) 1-[4-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]-3-гидроксифенил]этанона в виде бледно-желтого твердого вещества, т.пл. = 122-124°C.

АНАЛИЗ:

Вычислено для $C_{23}H_{25}FN_2O_4$: 66,98%С 6,11%Н 6,79%N

Найдено: 66,97%С 6,20%Н 6,69%N

ПРИМЕР 12

1-[4-[3-[4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинил]пропокси]-3-метоксифенил]этанон

Перемешиваемую смесь 6-фтор-3-(1-пиперазинил)-1H-индазола (2,3 г, 100 ммоль), K_2CO_3 (1,5 г), 1-[4-(3-хлорпропокси)-3-метоксифенил]этанона (2,8 г, 11 ммоль), нескольких кристаллов KI и диметилформаида (60 мл) нагревали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду и водную суспензию экстрагировали этилацетатом. Этилацетат промывали водой, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали, получая в результате 5,0 г желтого масла. Это масло хроматографировали на Уотерс Преп 500 с использованием колонок с силикагелем и элюированием смесью метиленхлорид-метанол (7%). Концентрирование целевых фракций дало 2,0 г (46%) не совсем белого твердого вещества.

Этот образец объединяли с 1,0 г предшествующего образца и перекристаллизовывали из толуола с получением 2,6 г 1-[4-[3-[4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинил]пропокси]-3-метокси-фенил]этанона в виде белого твердого вещества, т.пл. = 135-137°C.

АНАЛИЗ:

Вычислено для $C_{23}H_{27}FN_4O_3$: 64,77%С 6,38%Н 13,14%N

Найдено: 64,66%С 6,21%Н 13,02%N

ПРИМЕР 13

1-[4-[4-[4-(6-Фтор-1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинил]бутокси]-3-метоксифенил]этанон

Перемешиваемую смесь 6-фтор-3-(1-пиперазинил)-1H-индазол-гидрохлорида (5,0 г, 19 ммоль), K_2CO_3 (5,8 г), 1-[4-(4-бром-бутокси)-3-метоксифенил]этанона (6,3 г, 21 ммоль) и диметил-формамида (80 мл) нагревали при 75°C в течение 6 часов. Реакционную смесь выливали в воду и из раствора выпадало не совсем белое твердое вещество. Твердое вещество собирали и сушили, что давало 4,5 г неочищенного продукта. Соединение перекристаллизовывали из этанола (3 раза), получая в результате 3,0 г небелого твердого вещества. Твердое вещество хроматографировали на Уотерс Преп 500 с использованием колонок с силикагелем и элюированием смесью метиленхлорид-метанол (7%). Концентрирование соответствующих фракций давало 2,3 г не совсем белого твердого вещества, которое после перекристаллизации из этанола давало 1,9 г (26%) аналитически чистого 1-[4-[4-[4-(6-фтор-1H-индазол-3-ил)-1-пиперазинил]бутокси]-3-метоксифенил]этанона, т.пл. = 156-158°C.

АНАЛИЗ:

Вычислено для $C_{24}H_{29}FN_4O_3$: 65,44%С 6,64%Н 12,72%N

Найдено: 65,38%С 6,49%Н 12,60%N

ПРИМЕР 14

1-[4-[3-[4-(1Н-Индазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]-3-метоксифенил]этанон

Смесь 3-(4-пиперидинил)-1Н-индазола (3,0 г, 15 ммоль), K_2CO_3 (1,6 г), 1-[4-(3-хлорпропокси)-3-метоксифенил]этанона (5,3 г, 22 ммоль), нескольких кристаллов K⁺ и ацетонитрила (100 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду и из раствора выпадало белое твердое вещество. Твердое вещество собирали и высушивали, что давало 5,1 г продукта. Перекристаллизация из этанола давала 3,6 г соединения, которое при хроматографии (препаративная ВЭЖХ на силикагеле с элюированием смесью метиленхлорид-метанол, 9:1) давало 3,0 г (49%) не совсем белого твердого вещества. Перекристаллизация из этанола давала аналитически чистый 1-[4-[3-[4-(1Н-индазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]-3-метоксифенил]этанон в виде белого твердого вещества, т.пл. = 171-173°C.

АНАЛИЗ:

Вычислено для $C_{24}H_{29}N_3O_3$: 70,74%С 7,17%Н 10,31%N

Найдено: 70,52%С 7,27%Н 10,42%N

ПРИМЕР 15

1-[4-[3-[4-(6-Хлор-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]пропокси]-3-метоксифенил]этанон

Перемешиваемую смесь 6-хлор-3-(4-пиперидинил)-1,2-бенз-

изоксазола (4,7 г, 20 ммоль), 1-[4-(3-хлорпропокси)-3-мет-
оксифенил]этанона (4,8 г, 20 ммоль), K_2CO_3 (2,8 г), несколь-
ко (100 мг) перманганата калия (100 мг) перманганата калия с обрат-

RU 2216545 C2

RU 2216545 C2