

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491692 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.12(22) Дата подачи заявки
2023.01.11(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОАЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦНС

(31) 202241001563

(32) 2022.01.11

(33) IN

(86) PCT/IB2023/050245

(87) WO 2023/135528 2023.07.20

(71) Заявитель:
СУВЕН ЛАЙФ САЙЕНСИЗ
ЛИМИТЕД (IN)

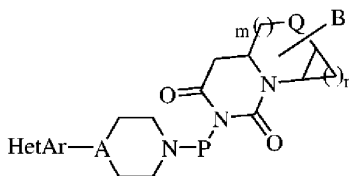
(72) Изобретатель:

Нироджи Рамакришна, Мохаммед
Абдул Рашид, Схинде Анил Карбхари,
Богараджу Нарсимха, Гоял Винод
Кумар, Пандей Сантош Кумар,
Бенаде Виджай Сидрам, Джаяраджан
Прадип, Субраманиан Рамкумар,
Джастии Венкатесварлу (IN)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к гетероалициклическим соединениям, представленным общей формулой (I), или их изотопным формам, стереоизомерам или фармацевтически приемлемым солям. Настоящее изобретение также описывает способ получения таких соединений, фармацевтические композиции, включающие такие соединения, и их применение для лечения или профилактики заболеваний, связанных с центральной нервной системой.



A1

202491692

202491692

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581522EA/019

ГЕТЕРОАЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦНС

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к гетероалициклическим соединениям, представленным общей формулой (I), или их изотопным формам, стереоизомерам или их фармацевтически приемлемым солям. Настоящее изобретение также описывает способ получения таких соединений, фармацевтические композиции, включающие такие соединения, и их применение для лечения или профилактики заболеваний, связанных с центральной нервной системой.

Уровень техники изобретения

Класс лекарств, в основном используемый для лечения психоза (включая бред, галлюцинации, паранойю или расстройство мышления) при шизофрении и биполярном расстройстве, известен как антипсихотические средства. Их разделяют на антипсихотики первого поколения (или типичные антипсихотики) и препараты второго поколения (или атипичные антипсихотики). Антипсихотики чаще всего используются при различных расстройствах центральной нервной системы (ЦНС), таких как шизофрения, биполярное расстройство, синдром Туретта, психотическая депрессия, резистентная к лечению депрессия, возбуждение или психоз, связанный с деменцией, и тому подобное, (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519503/>).

В WO2006069993 раскрыты производные арилпиперазина в качестве лигандов подтипа рецептора 5-HT_{1A}. В WO1996006846 раскрыты производные арилпиперазина в качестве лигандов 5-HT_{1A} для лечения заболеваний центральной нервной системы.

В EP0453042 описаны новые 2,9-дизамещенные-4Н-пиридо-[1,2-а]пиримидин-4-оны, обладающие антагонистической активностью в отношении дофамина и серотонина.

В EP0464846 описаны производные имида, обладающие сродством к рецептору дофамина D₂. В CN105367565 описаны циклогексильные производные пиперазина (пиперидина), обладающие сродством к рецептору дофамина D₂, рецептору дофамина D₃, рецептору серотонина 5-HT_{1A} и рецептору серотонина 5-HT_{2A}.

M. L. Lopez-Rodriguez et al. раскрывают соединения пиперазина (бензимидазолил) в качестве лигандов рецептора 5-HT_{1A} (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9 (1999)2339-2342). *O. Ichikawa et al.* раскрывают луразидон, который имеет сродство к рецепторам дофамина D₂, 5-гидроксилтриптамина 5-HT_{2A} и 5-HT₇ (*Neurochemistry International* 61 (2012) 1133-1143).

Соединения по настоящему изобретению проявляют множественные фармакологические эффекты, что желательно для того, чтобы иметь широкий спектр лечения, поскольку причинные факторы шизофрении, биполярных расстройств, расстройств настроения, эмоциональных расстройств имеют гетерогенную природу.

Длительное применение антипсихотиков связано с такими побочными эффектами, как непроизвольные двигательные расстройства, притупление когнитивных функций,

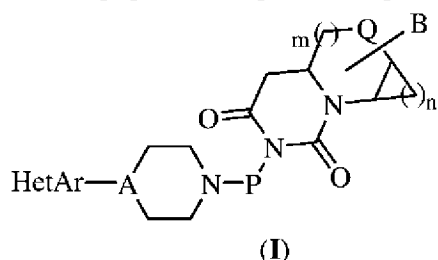
гинекомастия, метаболический синдром и поздняя дискинезия (ПД). ПД вызывает непроизвольные движения языка, губ, лица, туловища и конечностей, которые возникают у пациентов, длительно принимающих антипсихотики. Антипсихотики также связаны с повышенной смертностью у пожилых людей с деменцией. Таким образом, существует неудовлетворенная потребность и возможности для открытия и разработки нового антипсихотика с улучшенной селективностью терапевтической мишени, приемлемой переносимостью и профилем безопасности для лечения шизофрении и других расстройств, связанных с ЦНС.

Целью настоящего изобретения является создание лекарственного средства, которое действует на ЦНС и имеет более широкий выбор лечения, минимальные побочные эффекты и очень хороший запас безопасности по сравнению с типичными и атипичными антипсихотическими средствами, известными в литературе. В результате целенаправленных и интенсивных исследований для достижения указанной цели были получены гетероалициклические замещенные пиперазиновые и пиперидиновые производные. Эти производные проявляют активность в качестве антагонистов дофаминовых D₂-рецепторов, антагонистов 5-HT_{1A}-рецепторов, антагонистов 5-HT_{2A}-рецепторов и антагонистов 5-HT₇-рецепторов, а также ингибируют обратный захват серотонина.

Гетероалициклические замещенные пиперазиновые и пиперидиновые соединения настоящего изобретения, помимо демонстрации эффективности на животных моделях шизофрении и родственных заболеваний, также ослабляют связанный с ним когнитивный дефицит и проявляют меньшую склонность к побочным эффектам, таким как экстрапирамидальные побочные эффекты, непроизвольные движения и поздняя дискинезия.

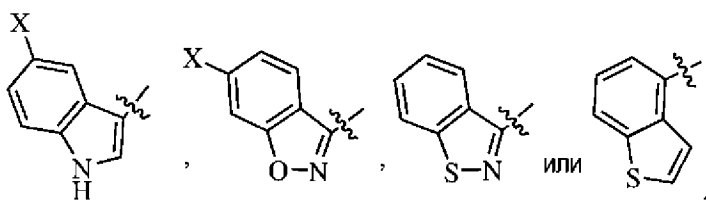
Сущность изобретения

В первом аспекте в настоящем изобретении предложено гетероалициклическое производное пиперазина или пиперидина, представленное соединением формулы (I) или его изотопной формой, стереоизомером или фармацевтически приемлемой солью,

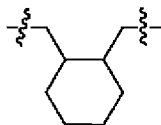


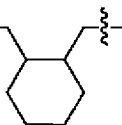
где

HetAr выбран из



где X представляет собой водород, галоген или алкокси;
 “ wavy ” представляет собой точку присоединения;



P представляет собой $-(CH_2)_b-$ или , где b представляет собой целое число от 2 до 6;

A представляет собой CH или N;

n имеет значение 0 или 1; m имеет значение 0 или 1;

Q представляет собой $-CH_2-$, O, NH, N-алкил, $-N(COR)-$ или $-N(COOR)-$, где R представляет собой алкил, алкоксиалкил, циклоалкил или алкиларил; и

B представляет собой водород, галоген или алкокси; если Q представляет собой CH_2 , то B может представлять собой водород, галоген или алкокси.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам получения соединения формулы (I) или его изотопной формы, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его изотопной формы, стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые эксципиенты.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1: Анализ накопления дигидроксифенилаланина (DOPA), индуцированного резерпином.

Фиг. 2: Модуляция уровней дофамина в префронтальной коре

Фиг. 3: Модуляция уровней норэпинефрина в префронтальной коре

Фиг. 4: Модуляция уровней дофамина в полосатом теле

Фиг. 5: Эффект на сон/бодрствование

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют значения, приведенные ниже:

Термин «алкил», используемый в настоящем документе, относится к алифатическому углеводороду с разветвленной или прямой цепью. Примеры алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

Термин «алкокси», используемый в настоящем документе, относится к алкильной группе, связанной с атомом кислорода. Примеры алкокси включают метокси, этокси,

пропилокси и бутилокси.

Термин «алкоксиалкил», используемый в настоящем документе, относится к алкильной группе и алкоксигруппе, определенной выше, связанной вместе атомом кислорода. Примеры алкоксиалкила включают метоксиметил, метоксиэтил, этоксиметил, этоксипропил, метоксипропил и тому подобное.

Термин «алкиларил», используемый в настоящем документе, относится к алкилу, как определено выше, присоединенному к арильной группе. Примеры алкиларила включают бензил, фенетил, пиридилэтил, пиридилпропил и тому подобное.

Термин «циклоалкил», используемый в настоящем документе, относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему от трех до шести атомов углерода. Примеры циклоалкильной группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин «галоген», используемый в настоящем документе, относится к фтору, хлору, бромю или йоду. Предпочтительно галоген представляет собой фтор, хлор или бром.

Термин «изотопная форма», используемый в настоящем документе, относится к соединению формулы (I), где один или несколько атомов соединения формулы (I) замещены их соответствующими изотопами. Например, изотопы водорода включают ^2H (дейтерий) и ^3H (тритий), изотопы углерода включают ^{11}C , ^{14}C , изотоп йода включает ^{123}I , и изотоп фтора включает ^{18}F .

Термин «стереоизомер», используемый в настоящем документе, относится к изомерам соединения формулы (I), которые различаются расположением своих атомов в пространстве. Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут существовать в виде отдельного стереоизомера, рацематов и/или смесей энантиомеров и/или диастереомеров. Все такие отдельные стереоизомеры, рацематы и их смеси входят в объем настоящего изобретения.

Термин «фармацевтически приемлемая соль», используемый в настоящем документе, относится к солям активного соединения, т.е. к соединению формулы (I), и их получают реакцией с соответствующей кислотой или производным кислоты, в зависимости от конкретных заместителей, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем документе.

Фраза «терапевтически эффективное количество» определяется как количество соединения по настоящему изобретению, которое (i) лечит конкретное заболевание, состояние или расстройство (ii) устраняет один или несколько симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства (iii) задерживает появление одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанного в настоящем документе.

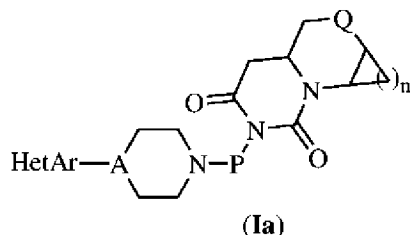
Термин «пациент», используемый в настоящем документе, относится к животному. Предпочтительно термин «пациент» относится к млекопитающему. Термин «млекопитающее» включает животных, таких как мыши, крысы, собаки, кролики, свиньи,

обезьяны, лошади, голуби, хенорус лаевис, брахиданио-репио, морские свинки, слоны, верблюды, шимпанзе и человек. Более предпочтительно, пациентом является человек.

Варианты осуществления

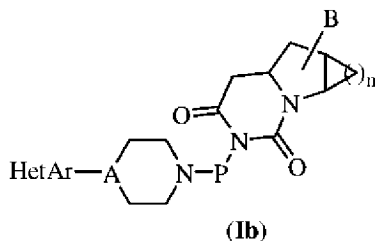
Настоящее изобретение охватывает все соединения, описанные соединением формулы (I), без каких-либо ограничений, однако предпочтительные аспекты и элементы изобретения обсуждаются в настоящем документе в форме следующих вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ia), полученному из соединения формулы (I),



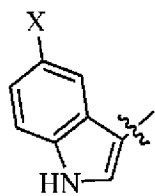
или его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли; где HetAr, A, P, Q и n имеют значения, как определено в первом аспекте.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ib), полученному из соединения формулы (I),



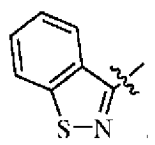
или его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли; где, B представляет собой водород или галоген; n имеет значение 0 или 1; при условии, что B представляет собой водород или галоген, когда n имеет значение 0; HetAr, A и P имеют значения, как определено в первом аспекте.

В некоторых вариантах осуществления группа HetAr представляет собой

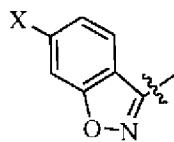


, где X представляет собой водород, алкокси или галоген.

В некоторых вариантах осуществления группа HetAr представляет собой

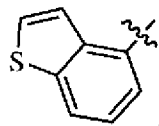


В некоторых вариантах осуществления группа HetAr представляет собой



, где X представляет собой водород или галоген.

В некоторых вариантах осуществления группа HetAr представляет собой



В некоторых вариантах осуществления группа В представляет собой водород или галоген.

В другом варианте осуществления предпочтительное соединение по изобретению выбрано из:

2-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалата;

2-[4-(4-Бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-[4-(4-Бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалата;

2-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{4-[4-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{4-[4-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалата;

2-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6-фтор-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6-фтор-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалата;

3-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидро-1b,3-диаза-циклопропа[а]инден-2,4-диона;

3-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидро-1b,3-диаза-циклопропа[а]инден-2,4-дион оксалата;

2-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидропиридо[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-гексагидропиридо[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-гексагидропиридо[1,2-с]пиримидин-1,3-дион фумарата;

2-{4-[4-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-гексагидропиридо[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{4-[4-(5-Метокси-1H-индол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-гексагидропиридо[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-тетрагидропиримидо[6,1-с][1,4]оксазин-6,8-диона;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-тетрагидропиримидо[6,1-с][1,4]оксазин-6,8-дион оксалата;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6,8-диоксо-октагидропиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота бензилового эфира;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6,8-диоксо-октагидропиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота бензиловый эфир фумарата;

7-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-6,8-диоксо-октагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота бензилового эфира;

7-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-6,8-диоксо-октагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновой кислоты бензилового эфира фумарата;

2-[3-(4-бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-пропил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{3-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-пропил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{3-[4-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-пропил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-[2-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-илметил)-циклогексилметил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-[2-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-илметил)-циклогексилметил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалата;

2-{2-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-илметил]-циклогексилметил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{2-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-илметил]-циклогексилметил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалата;

7-[2-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-илметил)-циклогексилметил]-тетрагидропиримидо[6,1-с][1,4]оксазин-6,8-диона;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-диона;

7-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-гексагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-диона;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6,8-диоксо-октагидропиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота метилового эфира;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6,8-диоксо-октагидро-

пиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота метиловый эфир fumarata;

7-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-6,8-диоксо-октагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота метилового эфира;

7-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-6,8-диоксо-октагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота метиловый эфир fumarata;

2-Ацетил-7-[4-(4-бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-диона;

2-Ацетил-7-[4-(4-бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-дион fumarata;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-2-изопропил-гексагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-диона;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-2-изопропил-гексагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-дион fumarata;

2-{4-[4-(Бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{4-[4-(Бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалата;

2-[3-(4-Бензо[d]изоксазол-3-ил-пиперидин-1-ил)-пропил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона; и

2-[3-(4-Бензо[d]изоксазол-3-ил-пиперидин-1-ил)-пропил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалата; или его изотопная форма, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики расстройства или состояния центральной нервной системы, выбранного из тревожных расстройств, возбуждения, агрессии, пограничного расстройства личности, шизофрении, эмоционального расстройства, психотических расстройств, расстройств настроения, биполярного расстройства I типа, биполярного расстройства II типа, делирия, истерии, диссоциативного расстройства, расстройства сна, ангедонии, невропсихиатрических симптомов, связанных с деменцией, амнестических расстройств, когнитивных расстройств, когнитивного дефицита, связанного с шизофренией, двигательных расстройств, депрессивных расстройств, лекарственной зависимости, привыкания к лекарственным средствам, расстройства аутистического спектра, синдрома Туретта и/или синдрома дефицита внимания/гиперактивности, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его изотопной формы, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении расстройства или состояния центральной нервной системы, выбранного из тревожных расстройств, возбуждения, агрессии, пограничного

расстройств личности, шизофрении, эмоционального расстройства, психотических расстройств, расстройств настроения, биполярного расстройства I типа, биполярного расстройства II типа, делирия, истерии, диссоциативного расстройства, расстройства сна, ангедонии, невропсихиатрических симптомов, связанных с деменцией, амнестических расстройств, когнитивных расстройств, когнитивного дефицита, связанного с шизофренией, двигательных расстройств, депрессивных расстройств, лекарственной зависимости, привыкания к лекарственным средствам, расстройства аутистического спектра, синдрома Туретта и/или синдрома дефицита внимания/гиперактивности.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его изотопной формы, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения расстройства или состояния центральной нервной системы, выбранного из тревожных расстройств, возбуждения, агрессии, пограничного расстройства личности, шизофрении, эмоционального расстройства, психотических расстройств, расстройств настроения, биполярного расстройства I типа, биполярного расстройства II типа, делирия, истерии, диссоциативного расстройства, расстройства сна, ангедонии, невропсихиатрических симптомов, связанных с деменцией, амнестических расстройств, когнитивных расстройств, когнитивного дефицита, связанного с шизофренией, двигательных расстройств, депрессивных расстройств, лекарственной зависимости, привыкания к лекарственным средствам, расстройства аутистического спектра, синдрома Туретта и/или синдрома дефицита внимания/гиперактивности.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его изотопной формы, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении расстройства или состояния центральной нервной системы, выбранного из тревожных расстройств, возбуждения, агрессии, пограничного расстройства личности, шизофрении, эмоционального расстройства, психотических расстройств, расстройств настроения, биполярного расстройства I типа, биполярного расстройства II типа, делирия, истерии, диссоциативного расстройства, расстройства сна, ангедонии, невропсихиатрических симптомов, связанных с деменцией, амнестических расстройств, когнитивных расстройств, когнитивного дефицита, связанного с шизофренией, двигательных расстройств, депрессивных расстройств, лекарственной зависимости, привыкания к лекарственным средствам, расстройства аутистического спектра, синдрома Туретта и/или синдрома дефицита внимания/гиперактивности.

В некоторых вариантах осуществления тревожное расстройство выбрано из панического расстройства с агорафобией или без нее, агорафобии без панического расстройства в анамнезе; специфических фобий, например, специфической боязни животных, социальной тревожности и социальной фобии; обсессивно-компульсивного расстройства; стрессовых расстройств, включая посттравматическое стрессовое расстройство и острое стрессовое расстройство; и генерализованных тревожных

расстройств.

В некоторых вариантах осуществления, ангедония выбрана из ятрогенной ангедонии; ангедонии психической или ментальной причины; ангедонии, связанной с депрессией; ангедонии, связанной с шизофренией.

В некоторых вариантах осуществления невропсихиатрические симптомы, связанные с деменцией, выбраны из апатии/безразличия, возбуждения, агрессии, депрессии, тревоги, раздражительности/лабильности, дисфории, аберрантного двигательного поведения, бреда, галлюцинаций, восторга/эйфории, психоза, расторможенности, нарушений сна и поведения в ночное время, расстройств аппетита и пищевого поведения или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, шизофрения представляет собой рефрактерную шизофрению, трудноизлечимую шизофрению или хроническую шизофрению.

В некоторых вариантах осуществления, психотическое расстройство выбрано из шизофреноформных расстройств, шизоаффективных расстройств, бредовых расстройств, кратковременных психотических расстройств, индуцированных психотических расстройств, психотических расстройств с бредом или галлюцинациями, психотически эпизодов тревоги, тревоги, связанной с психозом, или психотических расстройств настроения, таких как тяжелое большое депрессивное расстройство.

В некоторых вариантах осуществления расстройство настроения выбрано из расстройств настроения, связанных с психотическими расстройствами, таких как острая мания и депрессия, связанные с биполярным расстройством; или расстройства настроения, связанного с шизофренией.

В некоторых вариантах осуществления когнитивное расстройство выбрано из старческой деменции, деменции типа болезни Альцгеймера, расстройств памяти, потери исполнительной функции, сосудистой деменции, деменции вследствие ВИЧ-заболевания, деменции вследствие травмы головы, деменции вследствие болезни Паркинсона, деменции вследствие болезни Хантингтона, деменции вследствие болезни Пика, деменции вследствие болезни Крейцфельдта-Якоба или деменции множественной этиологии.

В некоторых вариантах осуществления двигательное расстройство выбрано из акинезии, дискинезии, включая семейную пароксизмальную дискинезию, спастичность, синдром Туретта, синдром Скотта, синдром паралича, акинетико-ригидный синдром, экстрапирамидные двигательные расстройства, такие как двигательные расстройства, вызванные приемом лекарств, например, паркинсонизм, индуцированный нейролептиками, злокачественный нейролептический синдром, острая дистония, вызванная нейролептиками, острая акатизия, вызванная нейролептиками, поздняя дискинезия, вызванная нейролептиками, или постуральный тремор, вызванный лекарственным средством.

В некоторых вариантах осуществления депрессивное расстройство выбрано из большой депрессии, единичного эпизодического большого депрессивного расстройства,

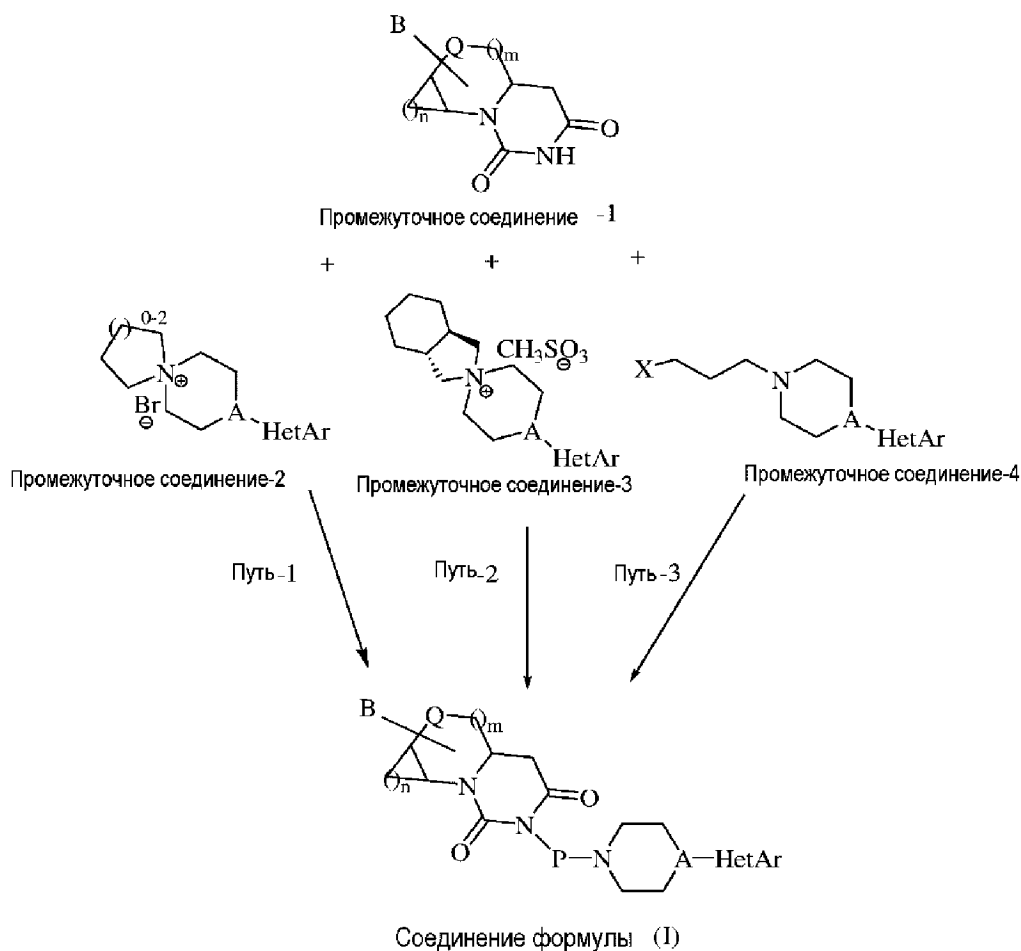
рекуррентных больших депрессивных расстройств, депрессивного невроза и невротической депрессии или меланхолической депрессии.

В некоторых вариантах осуществления лекарственная зависимость и привыкание к лекарственным средствам выбрано из зависимостей или пристрастий к алкоголю, алкогольной интоксикации, героина, кокаина, бензодиазепинов, никотина, фенобарбитала, интоксикации стимуляторами, наркотизма и поведенческих зависимостей, таких как пристрастие к азартным играм.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), как описано в настоящем документе.

Экспериментальный метод:

На схеме изображен общий способ получения соединения формулы (I), где X представляет собой галоген; HetAr, A, B, P, Q, n и m имеют значения, как определено выше.



Путь-1: Получение соединения формулы (I)

Смесь промежуточного соединения-1, промежуточного соединения-2 и неорганического основания, выбранного из K_2CO_3 , $KHCO_3$, Na_2CO_3 , $NaHCO_3$ или $NaOH$, в растворителе, выбранном из 1,4-диоксана, толуола, DMF или ксилола, в присутствии поглотителя металлов, такого как 18-краун-6, перемешивали и нагревали при 100-155°C, предпочтительно при 133-140°C, до тех пор, пока большая часть промежуточного

соединения 1 не израсходуется или в течение периода 3-12 ч, предпочтительно в течение периода 6 ч. Желаемый продукт можно выделить с помощью стандартных методов выделения, таких как фильтрация, растирание в порошок, обработка водой/органическими веществами или метод перекристаллизации с получением соединения формулы (I).

Путь-2: Получение соединения формулы (I)

Смесь промежуточного соединения-1, промежуточного соединения-3 и неорганического основания, выбранного из K_2CO_3 , $KHCO_3$, Na_2CO_3 , $NaHCO_3$ или $NaOH$, в растворителе, выбранном из 1,4-диоксана, толуола, DMF или ксилола, в присутствии поглотителя металлов, такого как 18-краун-6, перемешивали и нагревали при 100-155°C, предпочтительно при 133-140°C, до тех пор, пока большая часть промежуточного соединения 1 не израсходуется или в течение периода 3-12 ч, предпочтительно в течение периода 6 ч. Желаемый продукт можно выделить с помощью стандартных методов выделения, таких как фильтрация, растирание в порошок, обработка водой/органическими веществами или метод перекристаллизации с получением соединения формулы (I).

Путь-3: Получение соединения формулы (I)

Суспензию промежуточного соединения-1, промежуточного соединения-4 и неорганического основания, выбранного из K_2CO_3 , $KHCO_3$, Na_2CO_3 , $NaHCO_3$ или $NaOH$, в растворителе, выбранном из 1,4-диоксана, толуола, DMF или ксилола, и наиболее предпочтительно DMF, перемешивали и нагревали при 100-155°C, предпочтительно при 150-155°C, до тех пор, пока большая часть промежуточного соединения 1 не израсходуется или в течение периода 12-16 часов, предпочтительно в течение периода 16 ч. Желаемый продукт можно выделить с помощью стандартных методов выделения, таких как фильтрация, растирание в порошок, обработка водой/органическими веществами или метод перекристаллизации с получением соединения формулы (I).

Получение фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I)

Соединение формулы (I) необязательно может быть превращено в его фармацевтически приемлемую соль путем реакции с соответствующей кислотой или производным кислоты. Подходящие фармацевтически приемлемые соли будут очевидны специалистам в данной области. Соли образуются с неорганическими кислотами, например хлористоводородной, бромистоводородной, серной, азотной или фосфорной кислотой, или органическими кислотами, например щавелевой, янтарной, малеиновой, уксусной, фумаровой, лимонной, яблочной, винной, бензойной, п-толуиловой, п-толуолсульфоновой, бензолсульфоновой кислотой, метансульфоновой или нафталинсульфоновой кислотой.

Получение стереоизомеров соединения формулы (I)

Сtereoизомеры соединений формулы (I) могут быть получены одним или несколькими традиционными способами, представленными ниже:

а. Один или несколько реагентов могут быть использованы в их оптически активной форме.

б. В процессе восстановления можно использовать оптически чистый катализатор

или хиральные лиганды вместе с металлическим катализатором. Металлическим катализатором может быть родий, рутений, иридий и т.п. Хиральные лиганды предпочтительно могут представлять собой хиральные фосфины.

c. Смесь стереоизомеров можно разделить обычными способами, такими как образование диастереомерных солей с хиральными кислотами, или хиральными аминами, или хиральными аминспиртами, или хиральными аминокислотами. Полученную смесь диастереомеров затем можно разделить с помощью способов таких, как фракционная кристаллизация, хроматография и тому подобное, после чего следует дополнительная стадия выделения оптически активного продукта из растворенной соли материала.

d. Смесь стереоизомеров можно разделить обычными способами, такими как микробиологическое разделение, разделение диастереомерных солей, образованных с хиральными кислотами или хиральными основаниями. Хиральные кислоты, которые можно использовать, могут представлять собой винную кислоту, миндальную кислоту, молочную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, аминокислоты и тому подобное. Хиральными основаниями, которые можно использовать, могут быть алкалоиды хинного дерева, бруцин или основная аминокислота, такая как лизин, аргинин и тому подобное.

В другом варианте осуществления подходящие фармацевтически приемлемые соли соединения формулы (I) включают, но не ограничиваются ими, гидрохлорид, гидробромид, оксалат, фумарат, тартрат, малеат и сукцинат.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемые эксципиенты. Для использования соединений формулы (I) или их стереоизомеров и их фармацевтически приемлемых солей в терапии, их обычно составляют в фармацевтическую композицию в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть составлены обычным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов. Фармацевтически приемлемыми эксципиентами являются разбавители, разрыхлители, связующие вещества, смазочные вещества, скользящие вещества, полимеры, покрывающие агенты, растворители, соразтворители, консерванты, смачивающие агенты, загустители, противовспенивающие агенты, подсластители, ароматизаторы, антиоксиданты, красители, солюбилизаторы, пластификаторы, диспергаторы и тому подобное. Эксципиенты выбраны из микрокристаллической целлюлозы, маннита, лактозы, прежелатинизированного крахмала, натрия крахмала гликолята, кукурузного крахмала или его производных, повидона, кросповидона, стеарата кальция, моностеарата глицерина, пальмитостеарата глицерина, талька, коллоидного диоксида кремния, стеарата магния, лаурилсульфата натрия, стеарилфумарат натрия, стеарата цинка, стеариновой кислоты, гидрогенизированного растительного масла, гуммиарабика, магнезии, глюкозы, жиров, восков, натуральных или отвержденных масел, воды, физиологического раствора хлорида натрия, спиртов, например, этанола, пропанола

или глицерина, растворов сахара, таких как растворы глюкозы или растворы маннита и т.п. или смесей различных эксципиентов.

В еще одном варианте осуществления соединения по изобретению могут быть получены в форме пилюль, таблеток, таблеток с покрытием, капсул, порошка, гранул, пеллет, пластырей, имплантатов, пленок, жидкостей, полутвердых веществ, гелей, аэрозолей, эмульсий, эликсиров и тому подобное. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области.

В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит от 1- 90%, 5-75% или 10-60% масс. соединений настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемых солей. Количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции(композициях) может варьироваться от примерно 1 мг до примерно 500 мг, от примерно 5 мг до примерно 400 мг, от примерно 5 мг до примерно 250 мг, от примерно 7 мг примерно до 150 мг или в любом диапазоне, попадающем в более широкий диапазон от 1 мг до 500 мг.

Доза активных соединений может варьироваться в зависимости от таких факторов, как возраст и масса пациента, природа и тяжесть заболевания или расстройства, подлежащего лечению, и других подобных факторов. Следовательно, любые ссылки относительно терапевтически эффективного количества соединений общей формулы (I), их стереоизомеров и фармацевтически приемлемых солей относятся к вышеупомянутым факторам.

В настоящем документе используются следующие аббревиатуры:

5-HT_{1A} : Рецептор 5-гидрокситриптамина 1A

5-HT_{2A} : Рецептор 5-гидрокситриптамина 2A

AUC : Площадь под кривой

Woc : трет-Бутилоксикарбонил

Bn : Бензил

C_{max} : Максимальная концентрация

Cbz : Бензилоксикарбонил

CDCl₃ : Дейтерированный хлороформ

DCM : дихлорметан

DIPEA : N, N-Диизопропилэтиламин

DMF : N, N-Диметилформаид

DMAP : 4-Диметиламинопиридин

DMSO : Диметилсульфоксид

DOI : 2,5-диметокси-4-йодамфетамин

EC₅₀ : полумаксимальная эффективная концентрация

EtOAc : этилацетат

EtOH : этанол

ч : час (часы)

г : грамм (граммы)

HCl : хлористоводородная кислота

H₂O : Вода

K₂CO₃ : Карбонат калия

KHCO₃ : Бикарбонат калия

KOH : Гидроксид калия

л : литр

LC-MS/MS : Жидкостная хроматография-Масс-спектрометрия/ Масс-спектрометрия

LiOH : гидроксид лития

nM : наномолярный

мл : Миллилитр

ммоль : Миллимоли

мин : Минуты

M : молярный

T.пл. : температура плавления

MgSO₄: сульфат магния

NaHCO₃ : Бикарбонат натрия

Na₂CO₃ : карбонат натрия

NaOH : Гидроксид натрия

Na₂SO₄ : Сульфат натрия

NH₄Cl : Хлорид аммония

об/мин : Оборотов в минуту

ком.темп. : Комнатная температура (от 25°C до 30°C)

ROA : Путь введения

THF : Тетрагидрофуран

t_{1/2} : Период полувыведения

мкл : микролитр

мкM : Микромолярный

нг/мл : Нанограммы на миллилитр

i.m : Внутримышечно

p.o : Перорально

s.c : Подкожно

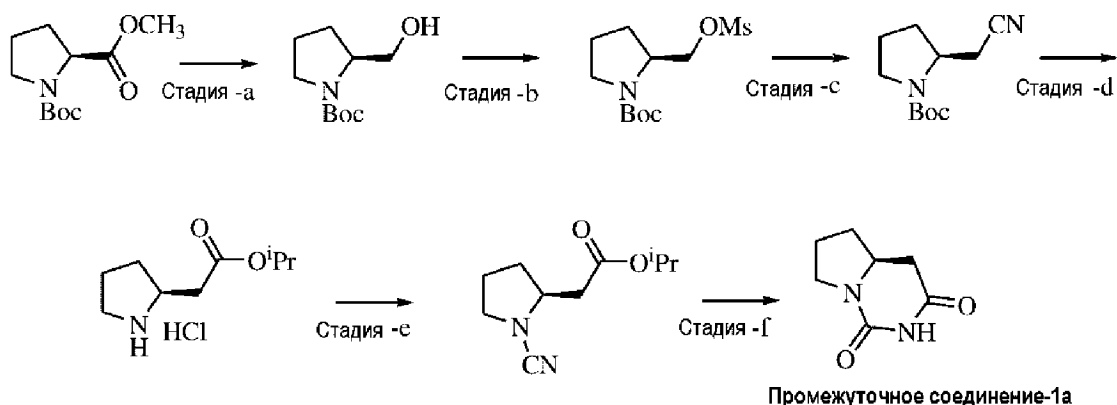
ПРИМЕРЫ

Соединения по настоящему изобретению получали в соответствии со следующими экспериментальными способами с использованием соответствующих материалов и условий. Следующие примеры представлены только в качестве иллюстрации, но не для ограничения объема настоящего изобретения.

Получение промежуточных соединений:

Промежуточное соединение-1a: Получение (S)-тетрагидропирроло[1,2-

с]пиримидин-1,3-диона



Стадия-а: При температуре около 0°C , 1М раствор THF алюмогидрида лития (791,6 мл) добавляли по каплям к смеси пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты трет-бутилового эфира 2-метилового эфира (165,0 г, 719,6 ммоль). После перемешивания в течение примерно 60 минут при температуре примерно 0°C , смесь гасили добавлением EtOAc (360,0 мл), насыщенного водного раствора NH_4Cl (719,6 мл), затем 1 н. раствора NaOH (719,6 мл). Суспензию перемешивали в течение 1 часа, а затем фильтровали через ткань/бумагу. Затем фильтрат разделяли на два слоя, органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли в вакууме с получением (S)-2-гидрокси-метилпирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (126,0 г) с выходом 87%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,80-4,72 (м, 1H), 4,01-3,92 (м, 1H), 3,68-3,54 (м, 2H), 3,50-3,40 (м, 1H), 3,37-3,28 (м, 1H), 2,08-1,50 (м, 1H), 1,90-1,75 (м, 3H), 1,47 (с, 9H); IR (пленка) ν 3428, 2971, 2880, 2376, 1683, 1407 cm^{-1} ; Масса (m/z): 202,1 (M+H) $^+$.

Стадия-б: К перемешиваемой смеси соединения стадии-а (200,0 г, 993,7 ммоль), охлажденной до 0°C , добавляли триэтиламин (278,9 мл, 1987,4 ммоль), затем метансульфонилхлорид (97,5 мл, 1192,4 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч с последующим гашением водой. Два слоя разделяли и органический слой снова промывали водой, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли в вакууме с получением (S)-2-(метансульфонилоксиметил)-пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (274,0 г) с выходом 98%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,35-4,28 (м, 2H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,40-3,30 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,10-1,80 (м, 4H), 1,46 (с, 9H); Масса (m/z): 280,0 (M+H) $^+$.

Стадия-с: Раствор соединения стадии-б (229,8 г, 822,6 ммоль) и цианида калия (160,4 г, 2467,8 ммоль) в DMSO (1,64 л) перемешивали при примерно 90°C в течение примерно 7 ч. После стандартной экстракционной обработки EtOAc с последующим выпариванием растворителя получали (S)-2-цианометилпирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир в виде масла (137,1 г) с выходом 79%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,05-3,96 (м, 1H), 3,50-3,35 (м, 2H), 2,88-2,80 (м, 0,5H), 2,78-2,65 (м, 2H), 2,60-2,52 (м, 0,5H), 2,22-2,12 (м, 1H), 2,08-1,80 (м, 3H), 1,46 (с, 9H). IR (пленка) ν 2975, 2885, 2248, 1693, 1462, 1397, 1254 cm^{-1} ; Масса (m/z): 211,2 (M+H) $^+$.

Стадия-d: К раствору соединения стадии-c (0,50 г, 2,37 ммоль) в изопропанолe (4,8 мл), охлажденному до 0-5°C, добавляли раствор сухой HCl в изопропанолe (3 M, 23,7 мл) в течение 15 мин. Реакционную массу перемешивали при той же температуре в течение еще 1 ч, затем постепенно повышали температуру до температуры кипения с обратным холодильником. Кипячение с обратным холодильником продолжали в течение 48 часов с последующей отгонкой растворителя и удалением следов растворителя в высоком вакууме при 50°C с получением (S)-2-пирролидин-2-ил-уксусной кислоты изопропилового эфира гидрохлорида (0,42 г) в виде твердого вещества не совсем белого цвета с выходом 86%.

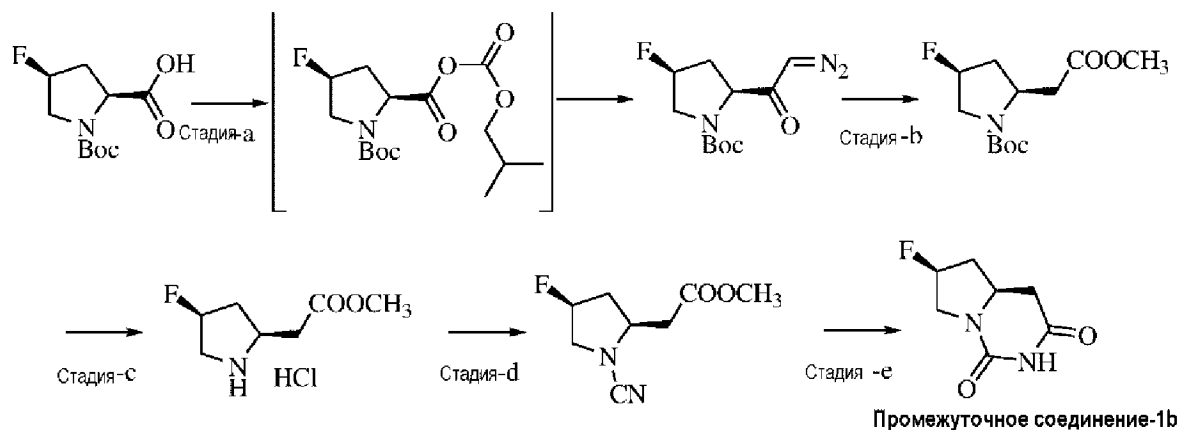
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9,55 (уш.с, 1H), 9,38 (уш.с, 1H), 5,0-4,88 (м, 1H), 3,76-3,63 (м, 1H), 3,20-3,10 (м, 2H), 2,90 (дд, $J=7,6, 17,2$ Гц, 1H), 2,15-2,05 (м, 1H), 2,0-1,77 (м, 2H), 1,62-1,51 (м, 1H), 1,22 (д, $J=6,0$ Гц, 6H); Масса (m/z): 172,0 (M+H) $^+$.

Стадия-e: К раствору соединения стадии-d (100,3 г, 482,9 ммоль) в смеси 1:1 THF и воды (1932,0 мл), охлажденному до 0-5°C, добавляли NaHCO₃ (386,3 г, 4829 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 мин и добавляли бромистый циан (61,4 г, 579,4 ммоль) в течение 15 мин. Реакционную массу перемешивали при той же температуре в течение еще 2 ч, а затем несколько раз экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали в вакууме с получением (S)-(1-цианопирролидин-2-ил)-уксусной кислоты изопропилового эфира (66,9 г) с выходом 70,6%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ 5,10-5,0 (м, 1H), 4,02-3,94 (м, 1H), 3,01-2,88 (м, 2H), 2,78 (дд, $J=5,2, 16,0$ Гц, 1H), 2,43 (дд, $J=8,4, 16,0$ Гц, 1H), 2,22-2,12 (м, 1H), 2,0-1,88 (м, 2H), 1,71-1,62 (м, 1H), 1,26 (д, $J=6,0$ Гц, 6H); Масса (m/z): 197,1 (M+H) $^+$.

Стадия-f: Раствор соединения стадии-e (66,9 г, 340,9 ммоль) в дибутилфосфате (143,3 мл, 681,8 ммоль) при комнатной температуре нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную массу затем охлаждали до комнатной температуры и несколько раз растирали с гексаном, затем пару раз. Выпавшее в осадок твердое соединение затем фильтровали на нутч-фильтре с получением (S)-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона (45,1 г) с выходом 85%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ 7,95 (уш.с, 1H), 3,82-3,72 (м, 1H), 3,70-3,60 (м, 1H), 3,56-3,47 (м, 1H), 2,80 (дд, $J=4,0, 16,4$ Гц, 1H), 2,38 (дд, $J=13,2, 16,4$ Гц, 1H), 2,33-2,26 (м, 1H), 2,14-2,05 (м, 1H), 1,98-1,85 (м, 1H), 1,69-1,57 (м, 1H); Масса (m/z): 154,9 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение-1b: Получение 6-фтор-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона



Стадия-а: К перемешиваемому раствору 4-фтор-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты трет-бутилового эфира (0,70 г, 3,0 ммоль; полученного из 4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислоты по протоколу, описанному в WO2007113634 A1) в DCM (6,0 мл), охлажденному до -30°C , добавляли триэтиламин (0,5 мл, 3,6 ммоль) и изобутилхлорформиат (0,47 мл, 3,6 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение еще 15 мин. Реакционную массу нагревали до 0°C , затем добавляли свежеприготовленный раствор диазометана в диэтиловом эфире ($\sim 15\text{-}30$ ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 мин при той же температуре. Избыток диазометана гасили добавлением метанола. Реакционную смесь разбавляли дополнительным диэтиловым эфиром и промывали водным насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли в вакууме с получением 2-(2-диазоацетил)-4-фторпирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (1,1 г) с выходом 42%. Масса (m/z): 258,2 ($M+H$)⁺.

Стадия-б: К перемешиваемому раствору соединения стадии-а (1,1 г, 4,27 ммоль) в метаноле (17,0 мл) в атмосфере азота, охлажденному до -30°C , добавляли DIPEA (2,24 мл, 12,82 ммоль). Через 10 мин добавляли бензоат серебра (0,21 г, 0,85 ммоль) и реакционную массу постепенно нагревали до комнатной температуры. Через 2 часа, реакционную массу фильтровали через слой ткани/бумаги и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенной массы, которую очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с получением 4-фтор-2-метоксикарбонилметилпирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (0,186 г) с выходом 17%. ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 5,30-5,10 (м, 1H), 4,56-4,40 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,60-3,48 (м, 1H), 3,45-3,25 (м, 1H), 2,90-2,77 (м, 2H), 2,60-2,40 (м, 1H), 2,05-1,90 (м, 1H), 1,48 (с, 9H); Масса (m/z): 262,2 ($M+H$)⁺.

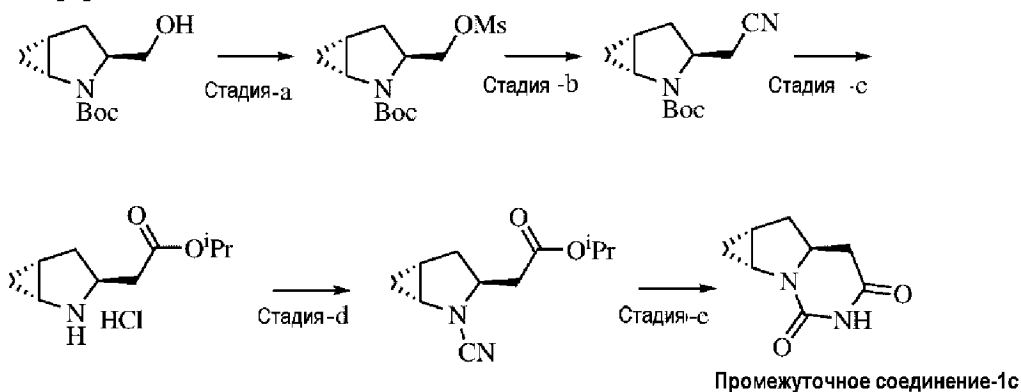
Стадия-с: К перемешиваемому раствору соединения стадии-б (0,186 г, 0,72 ммоль) в метаноле (1,5 мл), охлажденному до 0°C , добавляли сухую HCl в метаноле (3 M, 1,5 мл). Реакционную массу постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Содержимое удаляли в вакууме с получением камедистой массы, которую растирали с диэтиловым эфиром с получением (4-фтор-пирролидин-2-ил)-уксусная кислота метиловый эфир гидрохлорида в виде твердого вещества (0,097 г) с выходом 69%. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,66 (уш.с, 1H), 9,29 (уш.с, 1H), 5,50-5,30 (м, 1H), 4,02-3,90 (м, 1H),

3,66 (с, 3H), 3,60-3,45 (м, 1H), 3,45-3,30 (м, 1H), 2,90-2,75 (м, 2H), 2,60-2,45 (м, 1H), 2,05-1,88 (м, 1H); Масса (m/z): 162,1 (M+H)⁺.

Стадия-d: Следуя процедуре, описанной для стадии-e получения промежуточного соединения-1a, соединение стадии-c (97,0 мг) превращали в (1-циано-4-фтор-пирролидин-2-ил)-уксусной кислоты метиловый эфир (73,0 мг) с выходом 80%. ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 5,40-5,20 (м, 1H), 4,02-3,90 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,60-3,45 (м, 1H), 3,45-3,30 (м, 1H), 2,90-2,75 (м, 2H), 2,60-2,45 (м, 1H), 2,05-1,88 (м, 1H); Масса (m/z): 187,1 (M+H)⁺.

Стадия-e: Следуя процедуре, описанной для стадии-f получения промежуточного соединения-1a, соединение стадии-d (73,0 мг) превращали в 6-фтор-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион (37,0 мг) с выходом 55%. ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,43 (уш.с, 1H), 5,36-5,18 (м, 1H), 4,17 (дд, J=13,2, 19,6 Гц, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,57 (дд, J=3,6, 13,6 Гц, 1H), 2,77 (дд, J=4,0, 16,4 Гц, 1H), 2,65 (дд, J=13,2, 16,4 Гц, 1H), 2,24-2,0 (м, 2H); Масса (m/z): 173,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение-1с: Получение гексагидро-1b,3-диаза-циклопропа[а]инден-2,4-диона



Стадия-а: 3-(Метансульфонил оксиметил)-2-аза-бицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновая кислота трет-бутиловый эфир получали из 3-гидроксиметил-2-аза-бицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновая кислота трет-бутилового эфира (полученный в соответствии с протоколом из WO2011061751), следуя процедуре, описанной для стадии-б получения промежуточного соединения-1a. Масса (m/z): 292,1(M+H)⁺.

Стадия-б: 3-Цианометил-2-аза-бицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновая кислота трет-бутиловый эфир получали из соединения стадии-а, следуя процедуре, описанной для стадии-с получения промежуточного соединения-1a. Масса (m/z): 223,1(M+H)⁺.

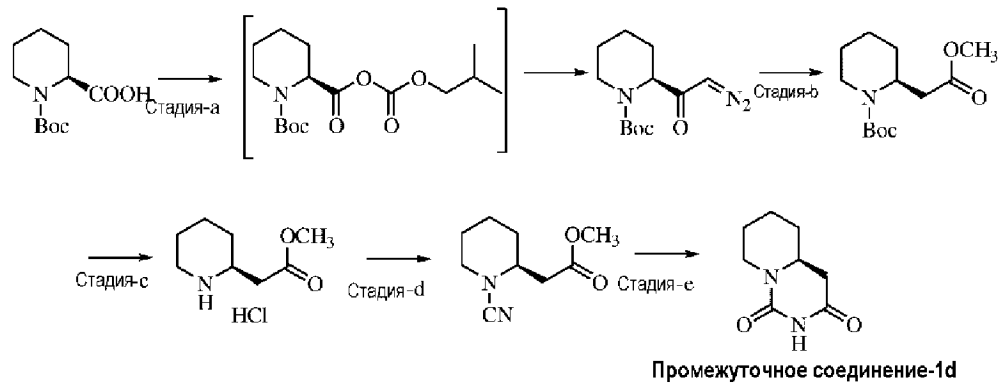
Стадия-с: (2-аза-бицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-уксусная кислота изопропиловый эфир гидрохлорид получали из соединения стадии-б, следуя процедуре, описанной для стадии-д получения промежуточного соединения-1a. Масса (m/z): 184,1 (M+H)⁺.

Стадия-д: (2-Циано-2-аза-бицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-уксусная кислота изопропиловый эфир получали из соединения стадии-с, следуя процедуре, описанной для стадии-е получения промежуточного соединения-1a. Масса (m/z): 209,2 (M+H)⁺.

Стадия-е: Гексагидро-1b,3-диаза-циклопропа[а]инден-2,4-дион получали из соединения стадии-д, следуя процедуре, описанной для стадии-ф получения

промежуточного соединения-1a. Масса (m/z): 167,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение-1d: Получение гексагидропиридо[1,2-с]пиримидин-1,3-диона



Стадия-а: 2-(2-Диазоацетил)пиперидин-1-карбоновая кислота трет-бутиловый эфир получали из коммерчески доступного пиперидин-1,2-дикарбоновая кислота 1-трет-бутилового эфира, следуя процедуре, описанной для стадии-а получения промежуточного соединения-1b. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 5,42 (с, 1H), 4,85-4,75 (м, 1H), 4,20-3,92 (м, 1H), 2,95-2,72 (м, 1H), 2,35-2,22 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 4H), 1,55-1,50 (м, 1H), 1,48 (с, 9H); Масса (m/z): 254,2 (M+H)⁺.

Стадия-б: 2-метоксикарбонилметил-пиперидин-1-карбоновая кислота трет-бутиловый эфир получали из соединения стадии-а, следуя процедуре, описанной для стадии-б получения промежуточного соединения-1b. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,76-4,62 (м, 1H), 4,10-3,90 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,85-2,70 (м, 1H), 2,65-2,49 (м, 2H), 1,75-1,60 (м, 4H), 1,55-1,35 (м, 11H); Масса (m/z): 258,2 (M+H)⁺.

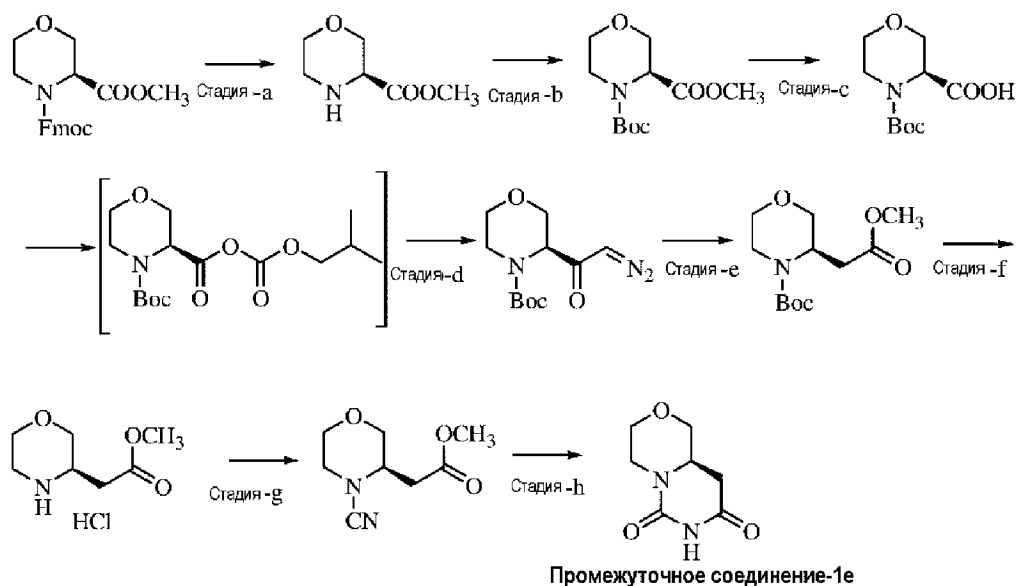
Стадия-с: Пиперидин-2-ил-уксусная кислота метиловый эфир гидрохлорид получали из соединения стадии-б, следуя процедуре, описанной для стадии-с получения промежуточного соединения-1b. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,09 (уш.с, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,43-3,30 (м, 1H), 3,27-3,19 (м, 1H), 2,95-2,80 (м, 2H), 2,68 (дд, J=8,0, 16,4 Гц, 1H), 1,87-1,78 (м, 1H), 1,75-1,67 (м, 2H), 1,65-1,58 (м, 1H), 1,52-1,42 (м, 2H); Масса (m/z): 157,9 (M+H)⁺.

Стадия-д: (1-Цианопиперидин-2-ил)-уксусная кислота метиловый эфир получали из соединения стадии-с, следуя процедуре, описанной для стадии-д получения промежуточного соединения-1b. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,72 (с, 3H), 3,48-3,38 (м, 2H), 3,15-3,04 (м, 1H), 2,86 (дд, J=6,4, 16,0 Гц, 1H), 2,55 (дд, J=7,2, 16,0 Гц, 1H), 1,88-1,75 (м, 2H), 1,70-1,62 (м, 2H), 1,56-1,36 (м, 2H); Масса (m/z): 183,1 (M+H)⁺.

Стадия-е: Гексагидропиридо[1,2-с]пиримидин-1,3-дион получали из соединения стадии-д, следуя процедуре, описанной для стадии-е получения промежуточного соединения-1b. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,18 (уш.с, 1H), 4,12-4,05 (м, 1H), 3,43-3,30 (м, 1H), 2,70-2,58 (м, 2H), 2,41 (дд, J=8,8, 16,8 Гц, 1H), 1,78-1,68 (м, 2H), 1,68-1,62 (м, 1H), 1,45-1,25 (м, 2H), 1,25-1,13 (м, 1H); Масса (m/z): 169,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение-1e: Получение тетрагидропиримидо[6,1-

с)[1,4]оксазин-6,8-диона



Стадия-а: К перемешиваемому раствору морфолин-3,4-дикарбоновая кислота 4-(9Н-флуорен-9-илметил) сложный эфир 3-метилового эфира (1,9 г, 5,17 ммоль; полученному в соответствии с процедурами, описанными в *J. Org. Chem.* 2007, 72, 4254-4257) в метаноле (21,0 мл) при комнатной температуре, добавляли 10% Pd-C (палладий на угле 0,9 г) и реакционную массу перемешивали в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную массу фильтровали через слой ткани/бумаги, фильтрат упаривали в вакууме и полученный таким образом неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с получением морфолин-3-карбоновой кислоты метилового эфира (0,67 г) с выходом 90%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,01 (дд, J=3,2, 11,2 Гц, 1H), 3,80-3,72 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,65-3,56 (м, 2H), 3,08-3,02 (м, 1H), 2,91-2,83 (м, 1H); Масса (m/z): 146,1 (M+H)⁺.

Стадия-б: К перемешиваемому раствору соединения стадии-а (0,64 г, 4,45 ммоль) в DCM (18,0 мл), охлажденному до 0°C, добавляли триэтиламин (2,40 мл, 17,80 ммоль), DMAP (54,0 мг, 0,44 ммоль) и Вос-ангидрид (2,26 мл, 9,78 ммоль). Реакционную массу постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с получением морфолин-3,4-дикарбоновая кислота 4-трет-бутиловый эфир 3-метилового эфира (0,75 г) с выходом 69%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,61-4,56 (м, 0,5H), 4,45-4,30 (м, 1,5H), 3,95-3,72 (м, 1,5H), 3,77 (с, 3H), 3,70-3,60 (м, 1,5H), 3,54-3,41 (м, 1H), 3,38-3,28 (м, 0,5H), 3,25-3,13 (м, 0,5H), 1,48 (с, 4,5H), 1,44 (с, 4,5H); Масса (m/z): 268,1 (M+Na)⁺.

Стадия-с: К перемешиваемому раствору соединения стадии-б (0,75 г, 3,05 ммоль) в смеси THF и воды (1:1, 12 мл) при комнатной температуре, добавляли LiOH·H₂O (0,16 г, 3,66 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 2 ч, затем разбавляли диэтиловым эфиром и водой. Два слоя разделяли и водный слой подкисляли концентрированной HCl до pH 2 и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали

насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли в вакууме с получением морфолин-3,4-дикарбоновая кислота 4-трет-бутилового эфира (0,64 г) с выходом 90%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,99 (уш.с, 1H), 4,34 (дд, $J=2,4$, 20,4 Гц, 1H), 4,18 (дд, $J=12,0$, 15,2 Гц, 1H), 3,86-3,72 (м, 1H), 3,60-3,50 (м, 2H), 3,40-3,34 (м, 1H), 3,05-2,95 (м, 1H), 1,40 (с, 4H), 1,36 (с, 5H); Масса (m/z): 254,3 (M+Na) $^+$.

Стадия-d: Соединение стадии-с (0,64 г, 2,77 ммоль) превращали в 3-(2-диазоацетил)-морфолин-4-карбоновая кислота трет-бутиловый эфир с количественными выходами, следуя процедуре, описанной для стадии-а получения промежуточного соединения-1b. Масса (m/z): 278,3 (M+Na) $^+$.

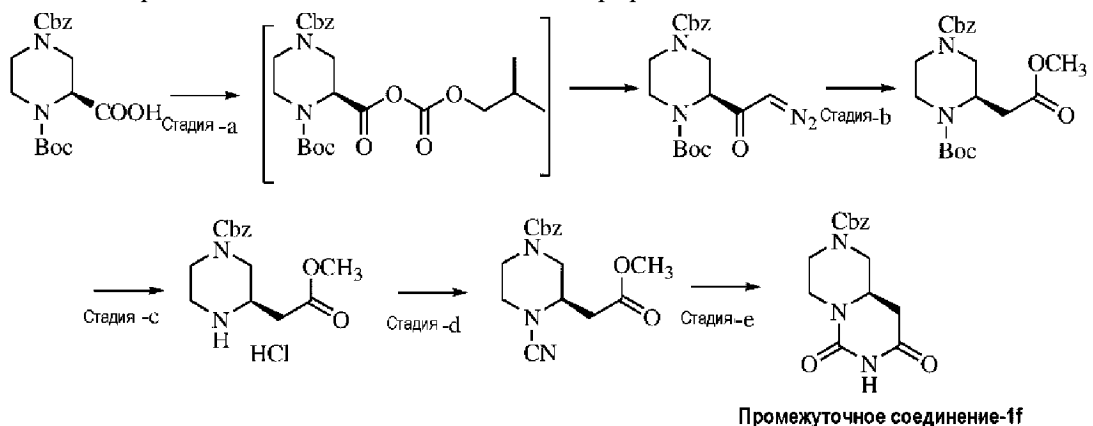
Стадия-e: Соединение стадии-d (0,90 г, 3,5 ммоль) превращали в 3-метоксикарбонилметил-морфолин-4-карбоновая кислота трет-бутиловый эфир (0,15 г) с выходом 17%, следуя процедуре, описанной для стадии-b получения промежуточного соединения-1b. Масса (m/z): 260,2 (M+H) $^+$.

Стадия-f: Соединение стадии-e (0,15 г, 0,58 ммоль) превращали в морфолин-3-ил-уксусная кислота метиловый эфир гидрохлорид (0,11 г) с количественными выходами, следуя процедуре, описанной для стадии-с получения промежуточного соединения-1b. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,47 (уш.с, 1H), 9,28 (уш.с, 1H), 3,96-3,85 (м, 2H), 3,72-3,65 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,60-3,35 (м, 2H), 3,30-3,06 (м, 2H), 2,76-2,60 (м, 2H); Масса (m/z): 160,2(M+H) $^+$.

Стадия-g: Соединение стадии-f (0,1 г, 0,6 ммоль) превращали в (4-циано-морфолин-3-ил)-уксусная кислота метиловый эфир (0,07 г) с выходом 59%, следуя процедуре, описанной для стадии-d получения промежуточного соединения-1b. Масса (m/z): 185,1(M+H) $^+$.

Стадия-h: Соединение стадии-g (0,07 г, 0,37 ммоль) превращали в тетрагидропиримидо[6,1-с][1,4]оксазин-6,8-дион (24,0 мг) с выходом 38%, следуя процедуре, описанной для стадии-e получения промежуточного соединения-1b. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,49 (уш.с, 1H), 4,10-4,01 (м, 2H), 4,0-3,93 (м, 1H), 3,68-3,52 (м, 2H), 3,21 (т, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,07-2,98 (м, 1H), 2,65 (дд, $J=4,8$, 16,8 Гц, 1H), 2,39 (дд, $J=12,4$, 16,8 Гц, 1H); Масса (m/z): 171,1 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение-1f: Получение 6,8-диоксо-октагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновой кислоты бензилового эфира



Стадия-а: Коммерчески доступную *S*-пиперазин-2-карбоновую кислоту защищали Cbz, следуя процедуре, описанной в WO2012019426, с последующей Вос-защитой, как описано в *Tetrahedron Letters* 1989, 30, 5129-5132, с получением пиперазин-1,2,4-трикарбоновая кислота 4-бензиловый эфир 1-трет-бутилового эфира. Соединение, полученное выше, превращали в 2-(2-диазоацетил)-пиперазин-1,4-дикарбоновая кислота 4-бензиловый эфир 1-трет-бутиловый эфир, следуя процедуре, описанной для стадии-а получения промежуточного соединения-1b. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,40-7,30 (м, 5H), 5,50-5,36 (м, 1H), 5,20-5,08 (м, 2H), 4,70-4,50 (м, 2H), 4,08-3,85 (м, 2H), 3,25-3,08 (м, 2H), 3,06-2,95 (м, 1H), 1,47 (с, 9H); Масса (m/z): 389,1 (M+H) $^+$.

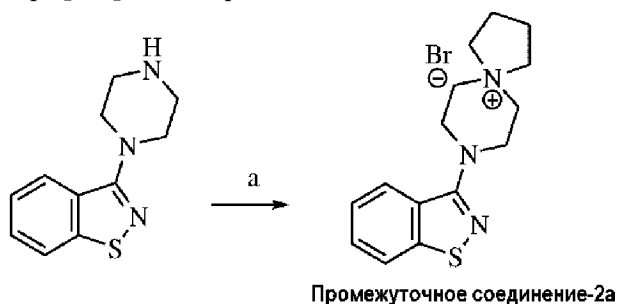
Стадия-б: Соединение стадии-а превращали в 2-метоксикарбонилметил-пиперазин-1,4-дикарбоновая кислота 4-бензиловый эфир 1-трет-бутиловый эфир, следуя процедуре, описанной для стадии-б получения промежуточного соединения-1b. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,40-7,30 (м, 5H), 5,20-5,06 (м, 2H), 4,70-4,52 (м, 1H), 4,15-4,05 (м, 2H), 3,98-3,85 (м, 1H), 3,70-3,52 (м, 3H), 3,13-2,80 (м, 3H), 2,62-2,42 (м, 2H), 1,48 (с, 9H); Масса (m/z): 393,2 (M+H) $^+$.

Стадия-с: Соединение стадии-б превращали в 3-метоксикарбонилметил-пиперазин-1-карбоновая кислота бензиловый эфир гидрохлорид, следуя процедуре, описанной для стадии-с получения промежуточного соединения-1b. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,40-7,30 (м, 5H), 5,20-5,10 (м, 2H), 4,30-4,15 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,60-3,05 (м, 6H), 2,96-2,86 (м, 1H), 2,70-2,58 (м, 1H); Масса (m/z): 293,1 (M+H) $^+$.

Стадия-д: Соединение стадии-с превращали в 4-циано-3-метоксикарбонилметил-пиперазин-1-карбоновая кислота бензиловый эфир, следуя процедуре, описанной для стадии-д получения промежуточного соединения-1b. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,40-7,30 (м, 5H), 5,20-5,08 (м, 2H), 3,95-3,82 (м, 1H), 3,80-3,40 (м, 5H), 3,50-3,40 (м, 1H), 3,40-3,32 (м, 1H), 3,30-3,15 (м, 2H), 2,81 (дд, $J=6,4, 16,8$ Гц, 1H), 2,61 (дд, $J=7,2, 16,8$ Гц, 1H); Масса (m/z): 318,2(M+H) $^+$.

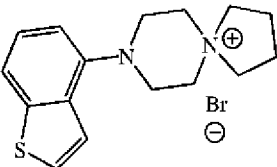
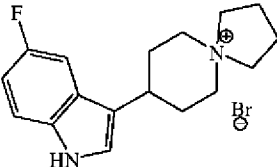
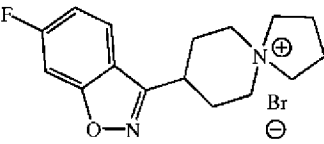
Стадия-е: Соединение стадии-д превращали в 6,8-диоксо-октагидро-пирезино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота бензиловый эфир, следуя процедуре, описанной для стадии-е получения промежуточного соединения-1b. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,35 (уш.с, 1H), 7,40-7,38 (м, 5H), 5,10 (с, 2H), 4,10-3,96 (м, 3H), 3,60-3,50 (м, 1H), 3,05-2,85 (м, 1H), 2,85-2,62 (м, 3H), 2,50-2,38 (м, 1H); Масса (m/z): 304,3 (M+H) $^+$.

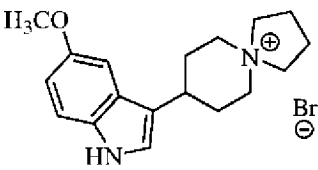
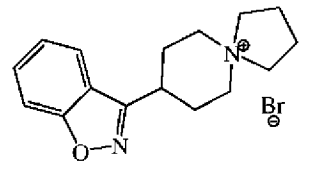
Промежуточное соединение-2а: Получение 8-бензо[*d*]изотиазол-3-ил-8-аза-5-азония-спиро[4.5]декан бромид



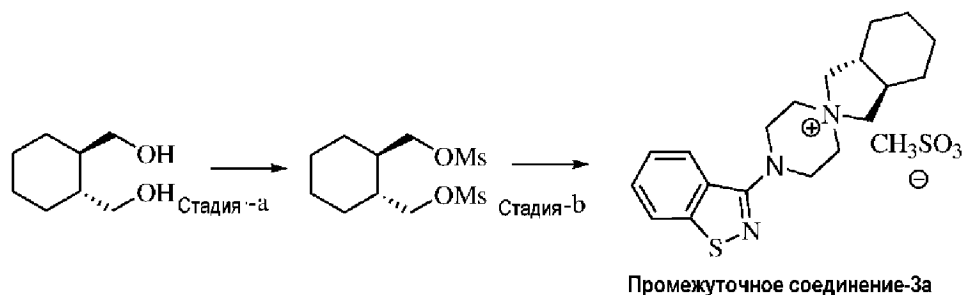
Смесь 3-пиперазин-1-ил-бензо[d]изотиазола (50,0 г, 227,98 ммоль), 1,4-дибромбутана (60,5 г, 280,42 ммоль), безводного K_2CO_3 (75,5 г, 547,15 ммоль) и 18-краун-6 (0,6 г, 2,27 ммоль) в EtOH (912 мл) кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 8 ч. Горячую реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме примерно до трети первоначального объема, повторно фильтровали и охлаждали. Кристаллический осадок собирали и сушили в вакууме при $100^\circ C$ с получением 58,9 г (73%) указанного в заголовке соединения. Тем.плав.: $258-259^\circ C$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,20 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,61 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,86-3,80 (м, 4H), 3,78-3,65 (м, 8H), 2,20-2,08 (м, 4H); Масса (m/z): 274,3 (M) $^+$.

Промежуточные соединения-2b - 2e получали из 1-бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазина, 5-фтор-4-пиперидин-4-ил-1H-индола, 6-фтор-4-пиперидин-4-ил-бензо[d]изоксазола и 5-метокси-3-пиперидин-4-ил-1H-индола, с использованием процедуры, описанной для промежуточного соединения-2a с некоторыми некритичными изменениями.

Промежуточное соединение по.	Химическое название и структура	Аналитическая характеристика
2b	 <p>8-Бензо[b]тиофен-4-ил-8-аза-5-азония-спиро[4.5]декан; бромид</p>	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7,75 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,30 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,86-3,80 (м, 4H), 3,78-3,65 (м, 8H), 2,20-2,08 (м, 4H); Масса (m/z): 273,1 (M) $^+$.
2c	 <p>8-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-5-азония-спиро[4.5]декан; бромид</p>	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 11,08 (уш.с, 1H), 7,42-7,33 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 6,94 (дт, $J=2,4, 9,2$ Гц, 1H), 3,68-3,52 (м, 9H), 2,18-1,95 (м, 8H); Масса (m/z): 273,1 (M) $^+$.
2d	 <p>8-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-5-азония-спиро[4.5]декан; бромид</p>	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,14 (дд, $J=5,2, 8,8$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,70-3,52 (м, 9H), 2,40-2,30 (м, 2H), 2,28-2,15 (м, 2H), 2,15-

	ил)-5-азония-спиро[4.5]декан; бромид	2,05 (м, 4H); Масса (m/z): 275,0 (M) ⁺ .
2e	 8-(5-Метокси-1H-индол-3-ил)- 5-азония-спиро[4.5]декан; бромид	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 10,78 (уш.с, 1H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,85-3,70 (м, 4H), 3,63 (с, 3H), 3,65-3,45 (м, 4H), 3,15-3,0 (м, 1H), 2,20-1,90 (м, 8H); Масса (m/z): 285,1 (M) ⁺ .
2f	 8-Бензо[d]изоксазол-3-ил-5- азония-спиро[4.5]декан; бромид	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 8,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,70 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,70-3,50 (м, 9H), 2,40-2,30 (м, 2H), 2,30-2,18 (м, 2H), 2,16-2,04 (м, 4H); Масса (m/z): 256,8 (M) ⁺ .

Промежуточное соединение-3а: Получение промежуточного соединения-3^а

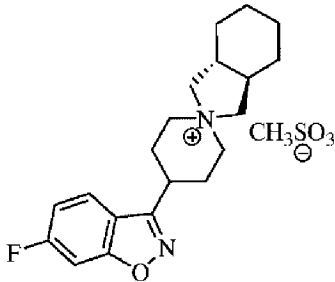


Стадия-а: К перемешиваемому раствору коммерчески доступного (R, R)-транс-1,2-циклогександиметанола (3,0 г, 20,8 ммоль) в DCM (83,0 мл), охлажденному до 0°С, добавляли триэтиламин (10,1 мл, 72,9 ммоль) и метансульфонилхлорид (4,4 мл, 57,2 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и смесь перемешивали в течение 6 ч. После завершения реакции, реакционную массу разбавляли водой и два слоя разделяли. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли в вакууме с получением (1R, 2R)-1,2-бис (метансульфонилоксиметил) циклогексан в твердом состоянии (5,5 г) с выходом 90%. ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 4,32-4,25 (м, 2H), 4,21-4,16 (м, 2H), 3,0 (с, 6H), 1,86-1,75 (м, 4H), 1,73-1,68 (м, 1H), 1,63-1,52 (м, 1H), 1,35-1,20 (м, 4H); Масса (m/z): 323,0 (M+Na)⁺.

Стадия-б: К перемешиваемому раствору коммерчески доступного 3-пиперазин-1-ил-бензо[d]изотиазола (1,0 г, 4,56 ммоль) в толуоле (20,0 мл) при комнатной температуре, добавляли твердый (1R, 2R)-1,2-бис (метансульфонилоксиметил) циклогексан,

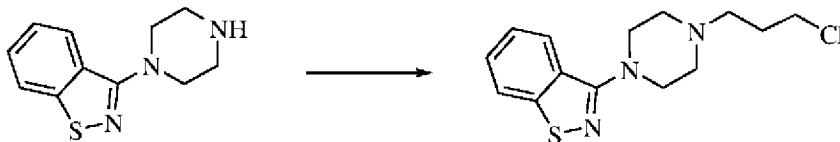
полученный на стадии-а выше (13,7 г, 45,6 ммоль), и реакционную массу перемешивали с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную массу затем охлаждали до комнатной температуры и летучие вещества удаляли в вакууме. Неочищенную реакционную массу растирали с диэтиловым эфиром и полученные твердые вещества сушили в вакууме, что давало промежуточное соединение 3а (0,98 г) с количественными выходами. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6): δ 8,20 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,61 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,0-3,92 (м, 2H), 3,88-3,65 (м, 8H), 3,33 (с, 3H), 3,28-3,18 (м, 2H), 1,96-1,75 (м, 6H), 1,30-1,10 (м, 4H); Масса (m/z): 328,1(M) $^+$.

Промежуточное соединение-3b: Получение промежуточного соединения-3b



Промежуточное соединение-3b получали взаимодействием 6-фтор-3-пиперидин-4-ил-бензо[d]изоксазола и (1R, 2R)-1,2-бис (метансульфонилоксиметил)циклогексана, следуя процедуре, описанной для стадии-b получения промежуточного соединения-3а с количественными выходами. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6): δ 8,11 (дд, $J=5,6, 8,8$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=1,2, 9,2$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=1,2, 9,2$ Гц, 1H), 4,03-3,97 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,78-3,70 (м, 1H), 3,65-3,50 (м, 5H), 3,34 (с, 3H), 2,40-2,23 (м, 4H), 2,20-2,08 (м, 1H), 1,95-1,75 (м, 6H), 1,30-1,10 (м, 4H); Масса (m/z): 329,1 (M) $^+$.

Промежуточное соединение-4а: Получение 3-[4-(3-хлор-пропил)-пиперазин-1-ил]-бензо[d]изотиазола



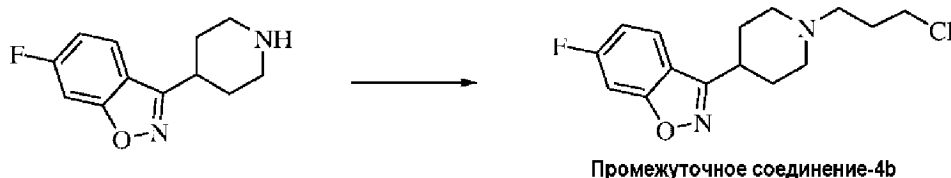
Промежуточное соединение-4а

К перемешиваемой суспензии коммерчески доступного 3-пиперазин-1-ил-бензо[d]изотиазола (10,0 г, 45,6 ммоль), хлопьев KOH (7,6 г, 137,0 ммоль) и смеси 1:1 THF и воды (100,0 мл) добавляли 1-бром-3-хлорпропан (19,6 г, 137,0 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 16 ч и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с получением промежуточного соединения-4а (9,68 г) с выходом 72%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,06-8,03 (м, 2H), 7,53 (дд, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,41 (дд, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,72-3,68 (м, 2H), 3,45-3,43 (м, 4H), 2,60-2,56 (м, 4H), 2,52-2,46 (м, 2H), 1,96-1,90 (м, 2H); Масса (m/z): 296,1, 298,1

(M+H)⁺.

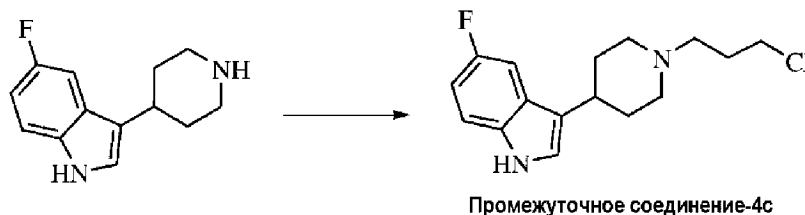
Используя процедуру, аналогичную той, которая описана для получения промежуточного соединения-4а, и некоторые некритичные изменения, получали промежуточные соединения-4b, 4с и 4d.

Промежуточное соединение-4b: Получение 3-[1-(3-хлор-пропил)-пиперидин-4-ил]-6-фтор-бензо[d]изоксазола



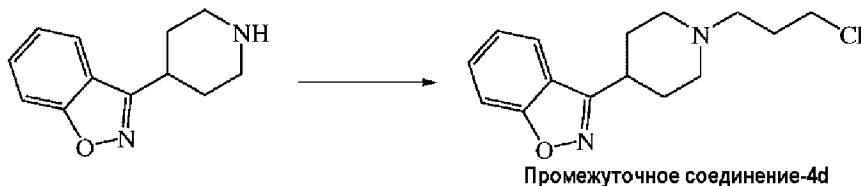
Выход: 7,9 г, (62%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,79 (с, 1H), 7,47-7,45 (м, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 4,63-4,53 (м, 2H), 3,75-3,65 (м, 2H), 3,19-3,11 (м, 2H), 3,03-2,95 (м, 2H), 2,74-2,63 (м, 1H), 2,29-2,21 (м, 2H), 2,07-2,01 (м, 2H), 1,85-1,78 (м, 2H); Масса (m/z): 297,2, 299,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение-4с: Получение 3-[1-(3-Хлор-пропил)-пиперидин-4-ил]-5-фтор-1H-индола



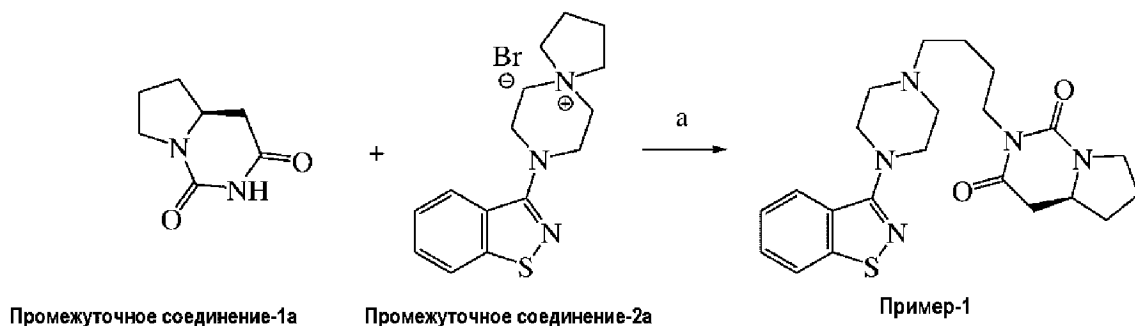
Выход: 2,3 г, (65%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,99 (с, 1H), 7,43 (дд, J=2, 10,4 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=4,8, 8,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,94 (дт, J=2,4, 9,2 Гц, 1H), 4,62 (т, J=7,6 Гц, 2H), 3,75-3,65 (м, 2H), 3,19-3,11 (м, 2H), 3,03-2,95 (м, 2H), 2,74-2,63 (м, 1H), 2,29-2,21 (м, 2H), 2,07-2,01 (м, 2H), 1,85-1,78 (м, 2H); Масса (m/z): 295,2, 297,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение-4d: Получение 3-[1-(3-хлор-пропил)-пиперидин-4-ил]-бензо[d]изоксазола



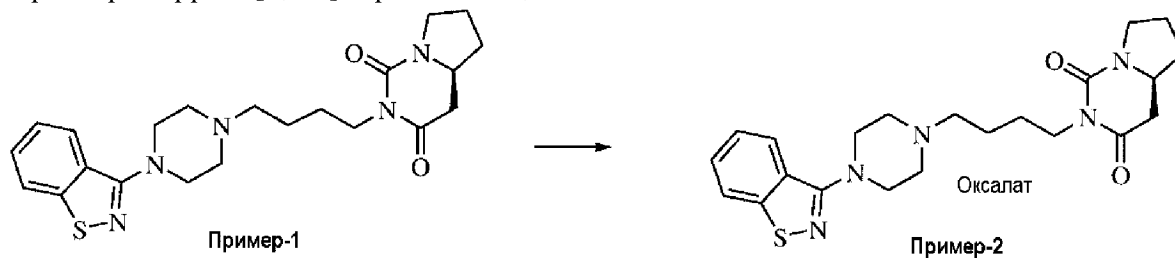
Выход: 0,3 г, (44%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,07 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,68 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,65-4,55 (м, 2H), 3,75-3,65 (м, 2H), 3,20-3,10 (м, 2H), 3,05-2,95 (м, 2H), 2,75-2,65 (м, 1H), 2,30-2,20 (м, 2H), 2,08-2,0 (м, 2H), 1,85-1,75 (м, 2H); Масса (m/z): 279,2, 281,2 (M+H)⁺.

Пример-1: 2-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион



Смесь промежуточного соединения-2a (114,0 г, 321,78 ммоль), промежуточного соединения-1a (45,1 г, 292,5 ммоль), безводного K_2CO_3 (80,7 г, 585,0 ммоль) и 18-краун-6 (0,77 г, 2,92 ммоль) в ксилоле (1170 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Горячую смесь фильтровали через ткань/бумагу; ткань/бумагу промывали $EtOAc$. Объединенный органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором. Полученный таким образом органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт растирали с пентаном, затем с 3% $EtOAc$ в гексане с получением вышеуказанного соединения (87,2 г) с выходом 69,7%. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,91 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,35 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,88-3,79 (м, 1H), 3,78-3,61 (м, 2H), 3,59-3,48 (м, 5H), 2,86 (дд, $J=4,0, 16,0$ Гц, 1H), 2,70-2,63 (м, 4H), 2,49-2,42 (м, 4H), 2,43 (дд, $J=14,0, 16,0$ Гц, 1H), 2,31-2,23 (м, 1H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,96-1,81 (м, 1H), 1,68-1,51 (м, 4H); Масса (m/z): 428,1 (M+H)⁺.

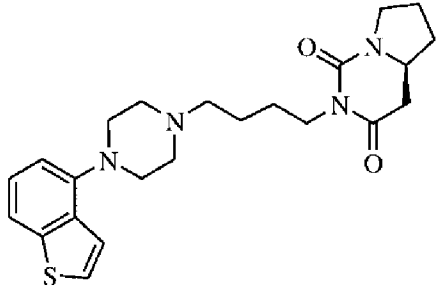
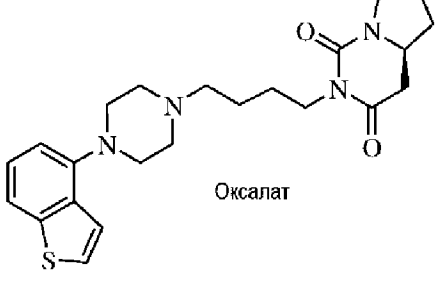
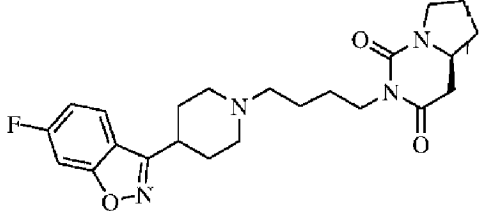
Пример-2: 2-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалат

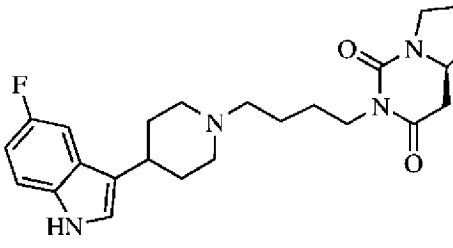
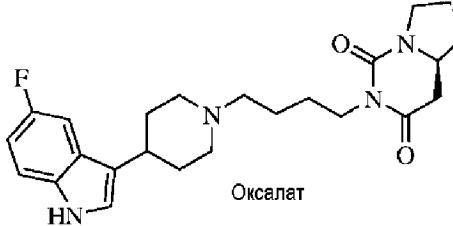
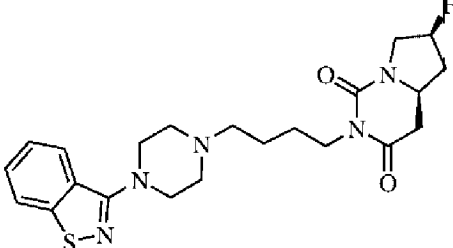


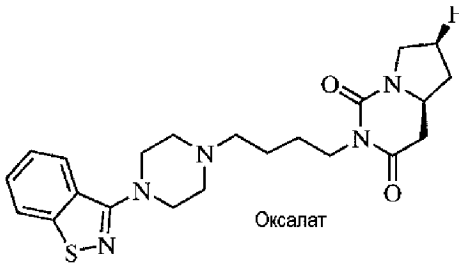
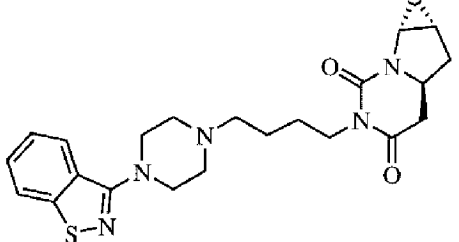
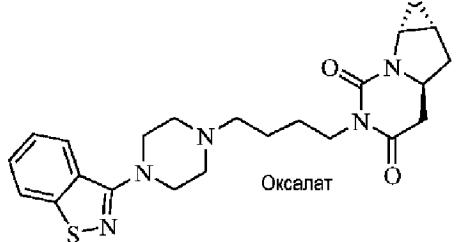
Пример 1 (87,0 г) превращали в оксалатную соль путем обработки одним эквивалентом щавелевой кислоты в изопропанол в течение 12 ч с получением примера 2 (112,3 г) с количественным выходом. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8,11 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,73-3,55 (м, 7H), 3,49-3,42 (м, 1H), 3,41-3,32 (м, 1H), 3,23-3,09 (м, 4H), 2,97-2,87 (м, 2H), 2,74 (дд, $J=4,0, 16,0$ Гц, 1H), 2,59 (дд, $J=14,0, 16,0$ Гц, 1H), 2,19-2,11 (м, 1H), 2,0-1,91 (м, 1H), 1,86-1,71 (м, 1H), 1,65-1,45 (м, 5H); Масса (m/z): 428,2 (M+H)⁺; ВЭЖХ чистота: 99,6%.

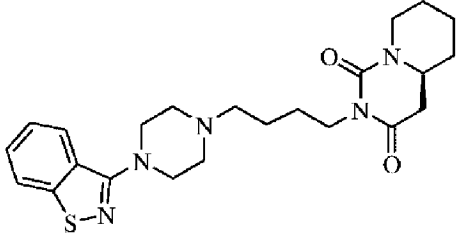
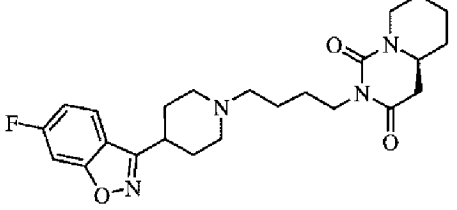
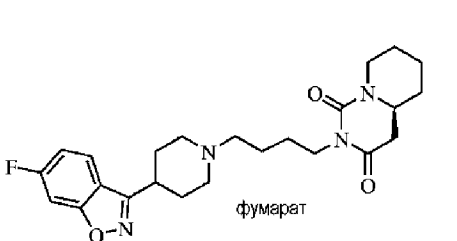
Следующие примеры с 3 по 22 получали с использованием процедуры, описанной для примеров-1, и получения примеров-2 с использованием соответствующих промежуточных соединений с некоторыми некритичными изменениями (фумаровые соли соединений получали путем взаимодействия с фумаровой кислотой с использованием

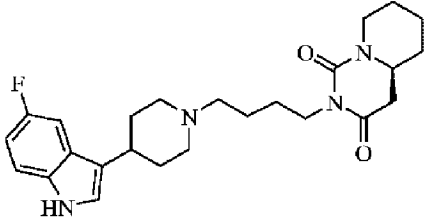
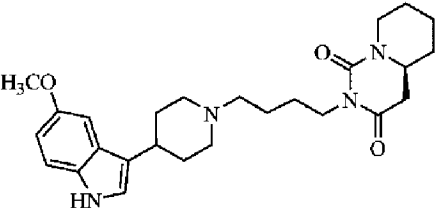
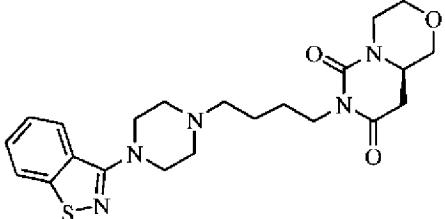
процедуры примера 2).

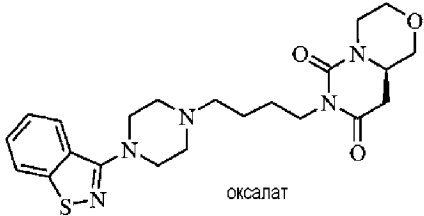
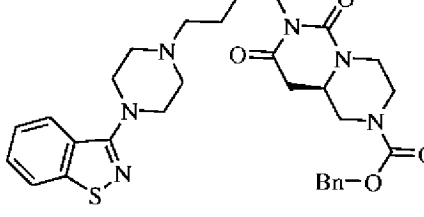
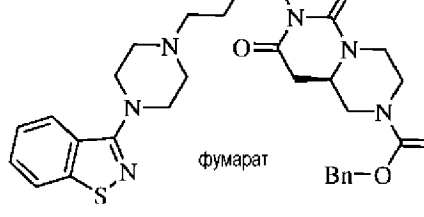
Пример Номер	Химическое название и структура	Характеристические данные
3	 <p data-bbox="371 674 772 875">2-[4-(4-Бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 7,55 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,41-7,37 (м, 2H), 7,28 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,47 (т, J=5,2 Гц, 1H), 6,90 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,90-3,80 (м, 1H), 3,78-3,60 (м, 2H), 3,57-3,47 (м, 1H), 3,30-3,10 (м, 4H), 2,86 (дд, J=4,0, 16,0 Гц, 1H), 2,80-2,60 (м, 4H), 2,55-2,45 (м, 2H), 2,43 (дд, J=13,6, 16,0 Гц, 1H), 2,32-2,22 (м, 1H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,95-1,81 (м, 1H), 1,70-1,50 (м, 5H); Масса (m/z): 427,2 (M+H) ⁺ .
4	 <p data-bbox="582 1122 663 1144">Оксалат</p> <p data-bbox="371 1245 796 1447">2-[4-(4-Бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалат</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 7,75 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,30 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,96 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,78-3,65 (м, 6H), 3,65-3,56 (м, 1H), 3,50-3,40 (м, 1H), 3,40-3,30 (м, 1H), 3,25-3,10 (м, 4H), 3,02-2,90 (м, 2H), 2,80-2,70 (м, 1H), 2,62-2,50 (м, 1H), 2,20-2,10 (м, 1H), 2,02-1,92 (м, 1H), 1,88-1,72 (м, 1H), 1,68-1,45 (м, 5H); Масса (m/z): 427,2 (M+H) ⁺ .
5	 <p data-bbox="371 1733 721 1984">2-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 7,75 (с, 1H), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,05 (т, J=8,4 Гц, 1H), 3,90-3,80 (м, 1H), 3,80-3,60 (м, 3H), 3,58-3,48 (м, 1H), 3,20-3,02 (м, 3H), 2,90-2,76 (м, 1H), 2,55-2,35 (м, 3H), 2,32-2,01 (м, 8H), 1,98-1,80 (м, 1H), 1,80-1,52 (м, 5H); Масса (m/z): 429,1 (M+H) ⁺ .

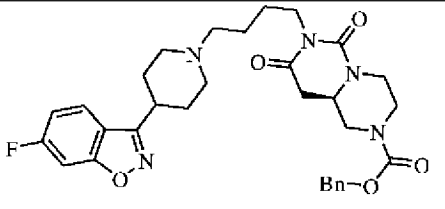
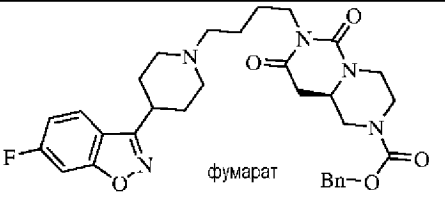
6	 <p>2-{4-[4-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,19 (уш.с, 1H), 7,32-7,18 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 6,97-6,89 (м, 1H), 3,90-3,81 (м, 1H), 3,80-3,70 (м, 2H), 3,68-3,62 (м, 2H), 3,58-3,45 (м, 2H), 3,20-3,10 (м, 2H), 2,90-2,82 (м, 2H), 2,80-2,68 (м, 2H), 2,55-2,38 (м, 3H), 2,32-2,22 (м, 1H), 2,15-2,02 (м, 2H), 1,97-1,82 (м, 1H), 1,82-1,70 (м, 2H), 1,70-1,52 (м, 4H); Масса (m/z): 427,1 (M+H) ⁺ .
7	 <p>2-{4-[4-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалат</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 8,30 (уш.с, 1H), 7,33-7,20 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 6,97-6,89 (м, 1H), 4,20-3,98 (м, 1H), 3,80-3,70 (м, 2H), 3,68-3,62 (м, 2H), 3,58-3,45 (м, 2H), 3,21-3,12 (м, 2H), 2,90-2,82 (м, 2H), 2,80-2,68 (м, 2H), 2,55-2,38 (м, 3H), 2,32-2,22 (м, 1H), 2,15-2,02 (м, 2H), 1,97-1,82 (м, 1H), 1,82-1,70 (м, 2H), 1,70-1,52 (м, 4H); Масса (m/z): 427,1 (M+H) ⁺ .
8	 <p>2-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6-фтор-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 7,91 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,6 Гц, 1H), 5,40-5,15 (м, 1H), 4,23-4,10 (м, 1H), 3,95-3,80 (м, 2H), 3,80-3,65 (м, 2H), 3,62-3,45 (м, 4H), 2,84 (дд, J=4,0, 16,0 Гц, 1H), 2,75-2,55 (м, 5H), 2,50-2,40 (м, 3H), 2,20-2,08 (м, 1H), 1,70-1,50 (м, 4H); Масса (m/z): 446,2 (M+H) ⁺ .

9	 <p>Оксалат</p> <p>2-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6-фтор-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,86 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,40 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,40-5,17 (м, 1H), 4,20-4,06 (м, 1H), 4,05-3,90 (м, 4H), 3,90-3,70 (м, 4H), 3,13-3,07 (м, 2H), 2,82 (дд, $J=4,0, 16,0$ Гц, 1H), 2,67 (дд, $J=14,0, 16,0$ Гц, 1H), 2,60-2,48 (м, 2H), 2,18-2,05 (м, 2H), 1,90-1,75 (м, 4H), 1,70-1,60 (м, 2H); Масса (m/z): 446,2 (M+H) ⁺ .
10	 <p>3-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидро-1b,3-диаза-циклопропа[a]инден-2,4-дион</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,91 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,35 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,30-4,20 (м, 1H), 3,88-3,80 (м, 2H), 3,80-3,67 (м, 2H), 3,60-3,50 (м, 4H), 3,50-3,45 (м, 1H), 2,75-2,56 (м, 6H), 2,50-2,38 (м, 2H), 2,30-2,20 (м, 1H), 1,70-1,50 (м, 4H), 1,20-1,12 (м, 1H), 0,56-0,50 (м, 1H); Масса (m/z): 440,2 (M+H) ⁺ .
11	 <p>Оксалат</p> <p>3-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидро-1b,3-диаза-циклопропа[a]инден-2,4-дион оксалат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,11 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,30-4,18 (м, 1H), 3,75-3,50 (м, 6H), 3,45-3,40 (м, 2H), 3,20-3,02 (м, 5H), 2,98-2,82 (м, 2H), 2,70-2,32 (м, 2H), 1,68-1,45 (м, 5H), 1,05-0,98 (м, 1H), 0,60-0,53 (м, 1H); Масса (m/z): 440,2 (M+H) ⁺ .

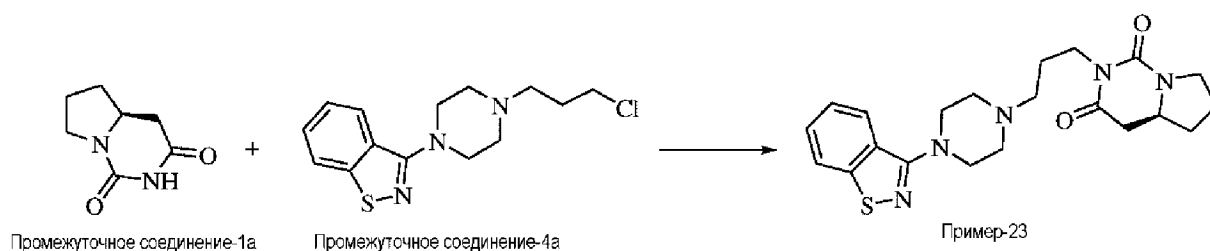
12	 <p>2-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидропиридо[1,2-с]пиримидин-1,3-дион</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,90 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,35 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,38-4,30 (м, 1H), 3,90-3,75 (м, 2H), 3,68-3,52 (м, 4H), 3,40-3,30 (м, 1H), 2,85-2,63 (м, 6H), 2,58-2,42 (м, 3H), 1,92-1,75 (м, 3H), 1,70-1,40 (м, 5H), 1,38-1,20 (м, 2H); Масса (m/z): 442,2 (M+H) ⁺ ; ВЭЖХ чистота: 99,03%.
13	 <p>2-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-гексагидропиридо[1,2-с]пиримидин-1,3-дион</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,91 (уш.с, 1H), 7,23 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,38-4,28 (м, 1H), 3,90-3,76 (м, 2H), 3,45-3,20 (м, 3H), 2,90-2,18 (м, 4H), 2,56-2,46 (м, 2H), 1,90-1,72 (м, 6H), 1,72-1,60 (м, 7H), 1,55-1,40 (м, 2H), 1,38-1,22 (м, 1H); Масса (m/z): 443,2 (M+H) ⁺ ; ВЭЖХ чистота: 96,30%.
14	 <p>2-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-гексагидропиридо[1,2-с]пиримидин-1,3-дион фумарат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,06-7,98 (м, 1H), 7,70 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,28 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,60 (с, 2H), 4,16-4,08 (м, 1H), 3,72-3,60 (м, 2H), 3,40-3,15 (м, 5H), 3,12-3,03 (м, 2H), 2,81 (дд, $J=5,2$, 16,8 Гц, 1H), 2,74-2,64 (м, 1H), 2,56-2,42 (м, 2H), 2,38-2,26 (м, 2H), 2,12-2,03 (м, 2H), 1,96-1,82 (м, 2H), 1,78-1,63 (м, 3H), 1,50-1,43 (м, 2H), 1,42-1,28 (м, 2H), 1,25-1,12 (м, 1H); Масса (m/z): 443,3 (M+H) ⁺ ; ВЭЖХ чистота: 99,03%.

15	 <p>2-{4-[4-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-гексагидропиридо[1,2-с]пиримидин-1,3-дион</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,08 (уш.с, 1H), 7,26 (уш.с, 1H), 7,0 (уш.с, 1H), 6,91 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 4,40-4,28 (м, 1H), 3,90-3,70 (м, 2H), 3,40-3,25 (м, 1H), 3,12-3,0 (м, 2H), 2,85-2,63 (м, 3H), 2,55-2,35 (м, 3H), 2,20-1,95 (м, 6H), 1,90-1,70 (м, 5H), 1,55-1,40 (м, 2H), 1,35-1,20 (м, 2H), 0,95-0,80 (м, 1H); Масса (m/z): 441,2 (M+H) ⁺ ; ВЭЖХ чистота: 96,39%.
16	 <p>2-{4-[4-(5-Метокси-1H-индол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-гексагидропиридо[1,2-с]пиримидин-1,3-дион</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 7,85 (уш.с, 1H), 7,26 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,85 (т, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 4,38-4,30 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,90-3,78 (м, 2H), 3,38-3,28 (м, 1H), 3,12-3,02 (м, 2H), 2,85-2,65 (м, 3H), 2,54-2,40 (м, 3H), 2,20-2,10 (м, 2H), 2,10-2,0 (м, 2H), 1,90-1,75 (м, 5H), 1,70-1,40 (м, 5H), 1,38-1,20 (м, 2H); Масса (m/z): 453,3 (M+H) ⁺ ; ВЭЖХ чистота: 95,64%.
17	 <p>7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил)-пиперазин-1-ил]-бутил]-тетрагидропиримидо[6,1-с][1,4]оксазин-6,8-дион</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,09 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 8,06 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,58 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 7,46 (т, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 3,96-3,92 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 2H), 3,76-3,71 (м, 1H), 3,64-3,61 (м, 1H), 3,60-3,55 (м, 4H), 3,57-3,50 (м, 6H), 3,30-3,0 (м, 2H), 2,80-2,65 (м, 2H), 2,60-2,50 (м, 2H), 1,60-1,45 (м, 4H); Масса (m/z): 444,2 (M+H) ⁺ .

18	 <p>оксалат</p> <p>7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-тетрагидропиримидо[6,1-с][1,4]оксазин-6,8-дион оксалат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,09 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,96-3,92 (м, 1H), 3,88-3,82 (м, 2H), 3,76-3,71 (м, 1H), 3,64-3,61 (м, 1H), 3,60-3,55 (м, 4H), 3,57-3,50 (м, 6H), 3,30-3,0 (м, 2H), 2,80-2,65 (м, 2H), 2,60-2,50 (м, 2H), 1,60-1,45 (м, 4H); Масса (m/z): 444,2 (M+H) $^+$; ВЭЖХ чистота: 98,5%.
19	 <p>Вп-О</p> <p>7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6,8-диоксо-октагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота бензиловый эфир</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$): δ 7,91 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,40-7,30 (м, 3H), 7,15-7,06 (м, 3H), 5,15 (с, 2H), 4,30-4,15 (м, 3H), 3,90-3,72 (м, 2H), 3,60-3,55 (м, 4H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,08-2,86 (м, 2H), 2,80-2,68 (м, 4H), 2,68-2,62 (м, 4H), 2,52-2,40 (м, 2H), 1,66-1,50 (м, 3H); Масса (m/z): 577,4 (M+H) $^+$.
20	 <p>фумарат</p> <p>Вп-О</p> <p>7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6,8-диоксо-октагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота бензиловый эфир фумарат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 11,0 (уш.с, 2H), 8,10-8,0 (м, 2H), 7,53 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,48-7,30 (м, 6H), 6,61 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,10-3,95 (м, 3H), 3,75-3,50 (м, 4H), 3,44 (уш.с, 4H), 2,90-2,75 (м, 1H), 2,63 (уш.с, 4H), 2,50-2,30 (м, 1H), 1,56-1,40 (м, 3H), 1,20-1,0 (м, 1H); Масса (m/z): 577,3 (M+H) $^+$; ВЭЖХ чистота: 98,04%.

21	 <p>7-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-6,8-диоксо-октагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота бензиловый эфир</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,73-7,68 (м, 1H), 7,40-7,30 (м, 1H), 7,28-7,20 (м, 1H), 7,15-7,0 (м, 5H), 5,15 (с, 2H), 4,10-3,95 (м, 3H), 3,75-3,50 (м, 4H), 3,15-3,05 (м, 4H), 2,95-2,80 (м, 1H), 2,70-2,50 (м, 4H), 2,38-2,28 (м, 2H), 2,12-2,02 (м, 2H), 1,96-1,80 (м, 2H), 1,52-1,40 (м, 3H), 1,05-1,0 (м, 1H); Масса (m/z): 578,4 (M+H) ⁺ .
22	 <p>7-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-6,8-диоксо-октагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота бензиловый эфир фумарат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,06-7,98 (м, 1H), 7,70 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,40-7,25 (м, 6H), 6,59 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,10-3,95 (м, 3H), 3,75-3,50 (м, 4H), 3,15-3,05 (м, 4H), 2,95-2,80 (м, 1H), 2,70-2,50 (м, 4H), 2,38-2,28 (м, 2H), 2,12-2,02 (м, 2H), 1,96-1,80 (м, 2H), 1,52-1,40 (м, 3H), 1,05-1,0 (м, 1H); Масса (m/z): 578,3 (M+H) ⁺ ; ВЭЖХ чистота: 96,69%.

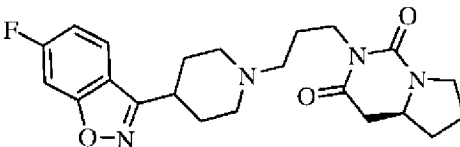
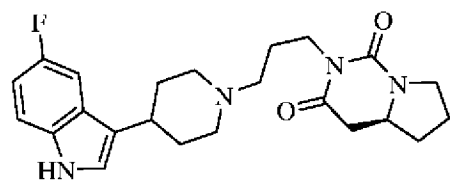
Пример-23: 2-[3-(4-бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-пропил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион



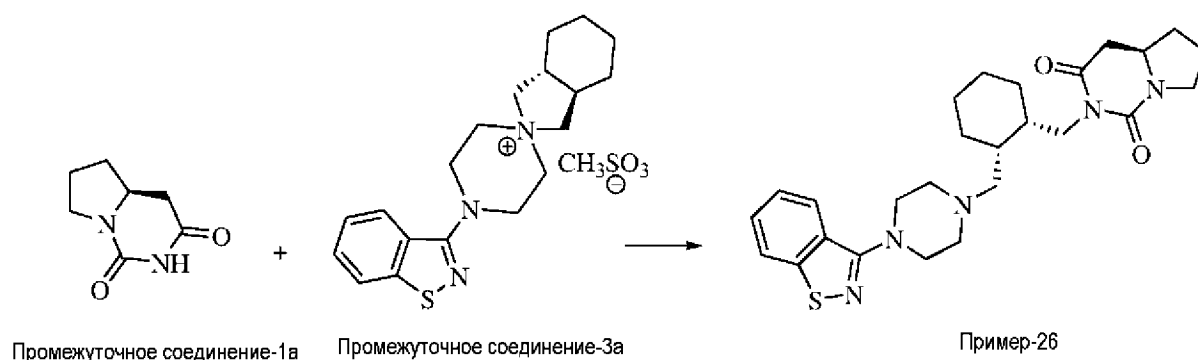
Смесь промежуточного соединения-1а (1,54 г, 10,0 ммоль), промежуточного соединения-4а (2,95 г, 10,0 ммоль) и K_2CO_3 (2,76 г, 20,0 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при 80-100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (200 мл) и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали один раз насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 и упаривали в вакууме. Остаток дополнительно очищали флэш-хроматографией на колонке, что давало указанное выше в заголовке соединение (2,12 г) с выходом 52%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,90 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=7,6$

Гц, 1H), 3,95-3,85 (м, 1H), 3,82-3,75 (м, 1H), 3,74-3,62 (м, 1H), 3,62-3,55 (м, 4H), 3,55-3,48 (м, 1H), 2,86 (дд, $J=4,0, 16,0$ Гц, 1H), 2,75-2,68 (м, 4H), 2,53 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,44 (дд, $J=13,6, 16,0$ Гц, 1H), 2,33-2,23 (м, 1H), 2,13-2,0 (м, 1H), 1,95-1,80 (м, 4H), 1,68-1,56 (м, 2H); Масса (m/z): 414,1 (M+H)⁺.

Примеры 24 и 25 получали с использованием процедуры примера 23 с использованием соответствующих промежуточных соединений с некоторыми некритичными изменениями.

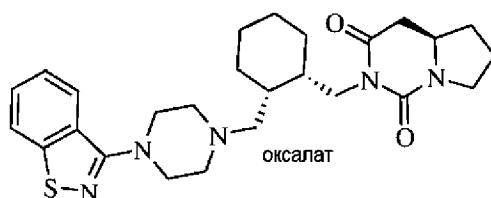
Пример Номер	Химическое название и структура	Характеристические данные
24	 <p>2-{3-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-пропил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 7,78-7,72 (м, 1H), 7,30-7,22 (м, 1H), 7,12-7,02 (м, 1H), 3,95-3,85 (м, 1H), 3,82-3,72 (м, 1H), 3,75-3,60 (м, 3H), 3,60-3,50 (м, 2H), 3,42-3,30 (м, 1H), 3,20-3,10 (м, 2H), 3,02-2,92 (м, 1H), 2,86 (дд, $J=3,6, 16,0$ Гц, 1H), 2,62-2,50 (м, 2H), 2,44 (дд, $J=13,6, 16,0$ Гц, 1H), 2,35-1,80 (м, 7H), 1,70-1,52 (м, 2H); Масса (m/z): 415,2 (M+H) ⁺ .
25	 <p>2-{3-[4-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-пропил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,18 (уш.с, 1H), 7,30-7,22 (м, 2H), 7,01 (с, 1H), 6,91 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,93-3,83 (м, 1H), 3,80-3,75 (м, 1H), 3,75-3,68 (м, 1H), 3,68-3,60 (м, 2H), 3,58-3,48 (м, 1H), 3,20-3,12 (м, 2H), 2,86 (дд, $J=4,0, 16,0$ Гц, 1H), 2,80-2,72 (м, 1H), 2,60-2,52 (м, 2H), 2,44 (дд, $J=13,6, 16,0$ Гц, 1H), 2,33-2,18 (м, 3H), 2,13-1,98 (м, 3H), 1,95-1,82 (м, 3H), 1,66-1,53 (м, 2H); Масса (m/z): 413,2 (M+H) ⁺ .

Пример-26: 2-[2-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-илметил)-циклогексилметил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион



Смесь промежуточного соединения-3а (114,0 г, 321,78 ммоль), промежуточного соединения-1а (45,1 г, 292,5 ммоль), безводного K_2CO_3 (80,7 г, 585,0 ммоль) и 18-краун-6 (0,77 г, 2,92 ммоль) в ксилоле (1170 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Горячую смесь фильтровали через фильтровальную ткань/бумагу; фильтровальную ткань/бумагу промывали EtOAc. Фильтрат промывали водой и насыщенным солевым раствором. Полученный таким образом органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт растирали с пентаном, затем с 3% EtOAc в гексане с получением вышеуказанного в заголовке соединения (87,2 г) с выходом 69,7%. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,91 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,15-4,0 (м, 1H), 3,80-3,60 (м, 4H), 3,58-3,48 (м, 5H), 2,88-2,76 (м, 1H), 2,70-2,56 (м, 4H), 2,45-2,33 (м, 1H), 2,32-2,20 (м, 2H), 2,15-2,02 (м, 1H), 1,98-1,83 (м, 2H), 1,70-1,48 (м, 5H), 1,45-1,35 (м, 1H), 1,30-0,95 (м, 4H); Масса (m/z): 482,2 ($M+H$)⁺; ВЭЖХ чистота: 92,01%.

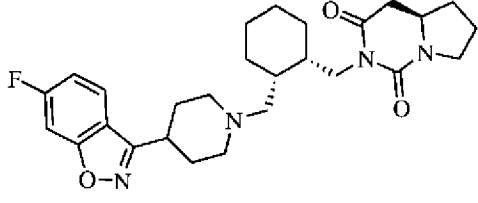
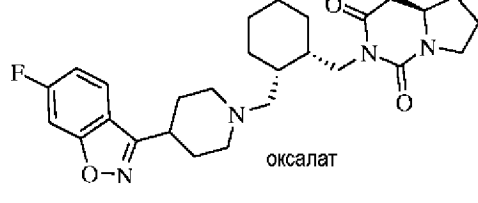
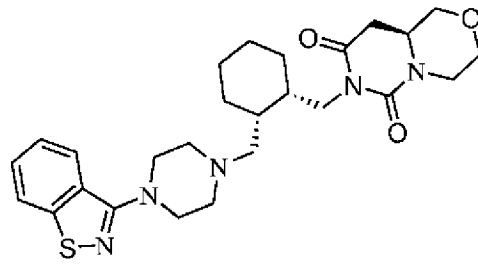
Пример-27: 2-[2-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-илметил)-циклогексилметил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалат



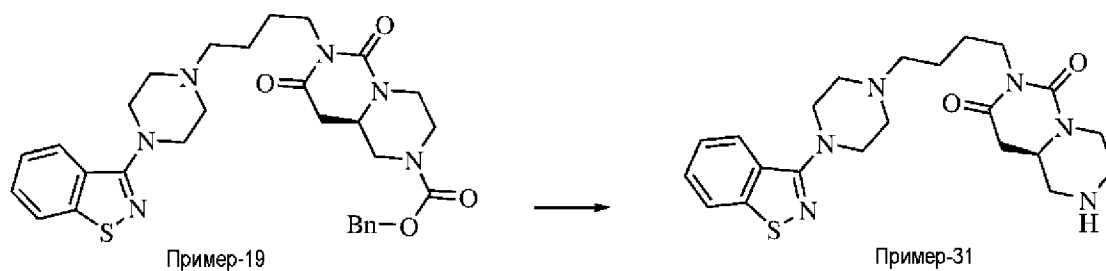
Пример-27 получали из примера 26, следуя процедуре, указанной для примера 2, с незначительными изменениями. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8,10 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,88-3,72 (м, 2H), 3,70-3,50 (м, 4H), 3,50-3,26 (м, 4H), 3,15-2,95 (м, 4H), 2,76-2,62 (м, 1H), 2,62-2,30 (м, 3H), 2,20-2,08 (м, 1H), 2,0-1,90 (м, 2H), 1,86-1,70 (м, 1H), 1,65-1,40 (м, 5H), 1,30-0,90 (м, 4H); Масса (m/z): 482,2 ($M+H$)⁺; ВЭЖХ чистота: 98,3%.

Примеры 28-30 получали с использованием процедур примера 26 и примера 2 с использованием соответствующих промежуточных соединений с некоторыми незначительными изменениями.

Пример Номер	Химическое название и структура	Характеристические данные
-----------------	---------------------------------	---------------------------

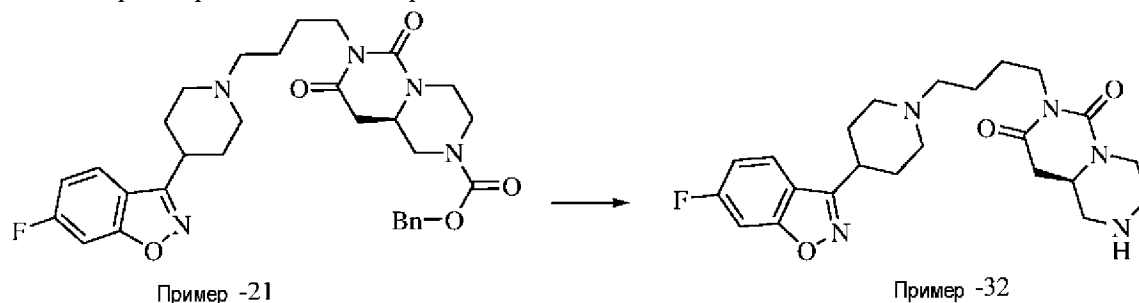
28	 <p>2-{2-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-илметил]-циклогексилметил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,75-7,63 (м, 1H), 7,30-7,20 (м, 1H), 7,10-7,0 (м, 1H), 4,16-3,97 (м, 1H), 3,80-3,60 (м, 3H), 3,60-3,50 (м, 2H), 3,13-2,95 (м, 3H), 2,90-2,80 (м, 2H), 2,65-2,52 (м, 1H), 2,48-2,35 (м, 2H), 2,32-2,25 (м, 1H), 2,23-2,0 (м, 7H), 1,98-1,85 (м, 2H), 1,70-1,50 (м, 2H), 1,40-1,0 (м, 6H); Масса (m/z): 483,3 (M+H) ⁺ .
29	 <p>2-{2-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-илметил]-циклогексилметил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,12-8,03 (м, 1H), 7,73 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,0-2,80 (м, 11H), 2,65-2,52 (м, 1H), 2,48-2,35 (м, 2H), 2,32-2,25 (м, 1H), 2,23-2,0 (м, 7H), 1,98-1,85 (м, 2H), 1,70-1,50 (м, 2H), 1,40-1,0 (м, 6H); Масса (m/z): 483,1 (M+H) ⁺ ; ВЭЖХ чистота: 95,52%.
30	 <p>7-[2-(4-бензо[d]изотиазол-3-ил)-пиперазин-1-илметил]-циклогексилметил]-тетрагидропиримидо[6,1-с][1,4]оксазин-6,8-дион</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,91 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,75-7,63 (м, 1H), 4,25-4,10 (м, 1H), 4,10-4,0 (м, 2H), 4,0-3,90 (м, 2H), 3,60-3,40 (м, 5H), 3,20-3,10 (м, 1H), 3,08-2,97 (м, 1H), 2,70-2,58 (м, 4H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,30-2,10 (м, 1H), 1,98-1,88 (м, 2H), 1,70-1,50 (м, 4H), 1,20-1,0 (м, 2H), 0,90-0,80 (м, 4H); Масса (m/z): 498,2 (M+H) ⁺ .

Пример-31: 7-[4-(4-бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидропиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-дион



К перемешиваемому раствору примера-19 (300 мг, 0,52 ммоль) в EtOAc (4,8 мл), добавляли Pd-C (10%, 60 мг). Реакционную массу дегазировали азотом, затем водородом. Баллон, наполненный водородом, закрепляли на реакционной колбе с помощью двухходового адаптера для поддержания положительного давления водорода в реакции. Реакцию продолжали до тех пор, пока исходный материал не был полностью израсходован. Атмосферу водорода удаляли, реакционную массу продували газообразным азотом, фильтровали через слой фильтровальной ткани/бумаги для удаления катализатора. Фильтрат упаривали досуха с получением неочищенной массы, которую растирали с несколькими порциями гексана с получением указанного в заголовке соединения (235 мг) с количественными выходами. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,91 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,37 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,20-3,90 (м, 3H), 3,90-3,72 (м, 1H), 3,60-3,55 (м, 4H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,08-2,86 (м, 2H), 2,80-2,68 (м, 4H), 2,68-2,62 (м, 4H), 2,52-2,40 (м, 2H), 1,63-1,52 (м, 4H); Масса (m/z): 443,3 (M+H) $^+$.

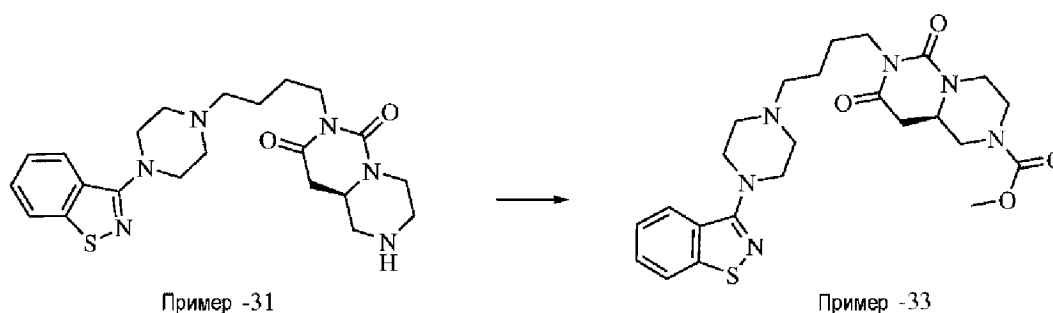
Пример-32: 7-[4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил]-гексагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-дион



Пример-32 получали из примера 21 с использованием процедур примера 31 с не критичными изменениями.

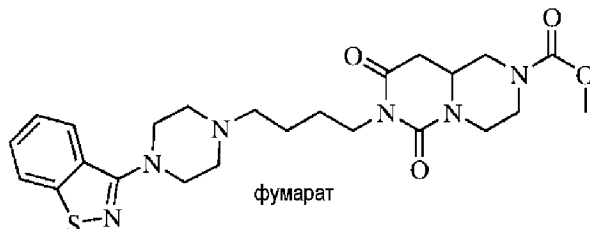
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,10-8,02 (м, 1H), 7,73 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=8,0, 9,2$ Гц, 1H), 4,25-4,15 (м, 2H), 4,15-3,95 (м, 3H), 3,95-3,75 (м, 2H), 3,60-3,50 (м, 2H), 3,10-2,90 (м, 5H), 2,86-2,77 (м, 1H), 2,77-2,65 (м, 1H), 2,60-2,50 (м, 1H), 2,25-2,05 (м, 3H), 1,97-1,80 (м, 2H), 1,80-1,68 (м, 4H); Масса (m/z): 444,4 (M+H) $^+$.

Пример-33: 7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6,8-диоксо-октагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота метиловый эфир



К перемешиваемому раствору примера-31 (50,0 мг, 0,11 ммоль) в DCM (1,0 мл), охлажденному до 0°C, добавляли триэтиламин (0,03 мл, 0,22 ммоль), затем метилхлорформиат (0,02 мл, 0,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при той же температуре, после чего гасили добавлением водного раствора NaHCO₃. Реакционную массу экстрагировали EtOAc, объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенной массы, которую очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, что давало указанное выше в заголовке соединение (50 мг) с выходом 90%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,49 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,30-4,10 (м, 3H), 3,95-3,45 (м, 11H), 3,10-2,88 (м, 3H), 2,85-2,60 (м, 5H), 2,60-2,40 (м, 2H), 1,70-1,55 (м, 2H), 1,38-1,20 (м, 2H); Масса (m/z): 501,3 (M+H)⁺; ВЭЖХ чистота: 91,61%.

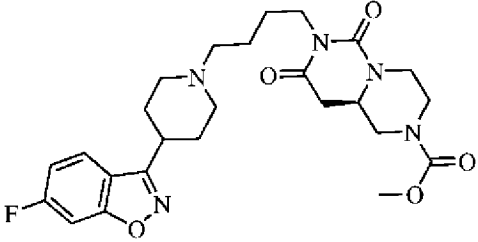
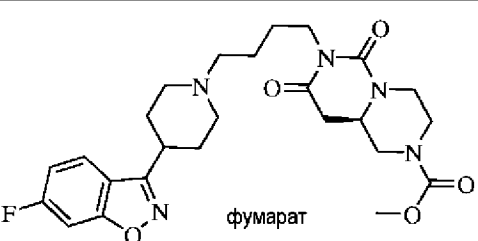
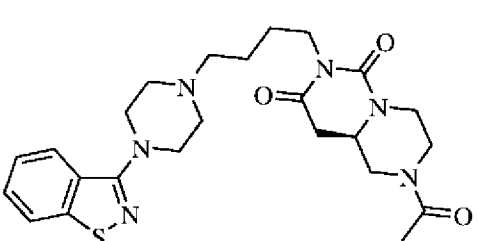
Пример-34: 7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6,8-диоксо-октагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота метиловый эфир фумарат

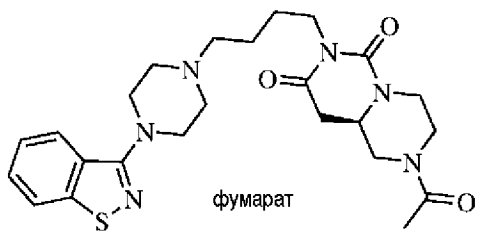


Пример-33 превращали в его фумаратную соль обработкой фумаровой кислотой в изопропанол с получением указанного выше в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,07 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,58 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,62 (с, 2H), 4,05-3,93 (м, 3H), 3,95-3,45 (м, 10H), 3,10-2,88 (м, 2H), 2,85-2,60 (м, 5H), 2,60-2,40 (м, 2H), 1,70-1,55 (м, 4H), 1,35-1,22 (м, 2H); Масса (m/z): 501,3 (M+H)⁺; ВЭЖХ чистота: 92,01%.

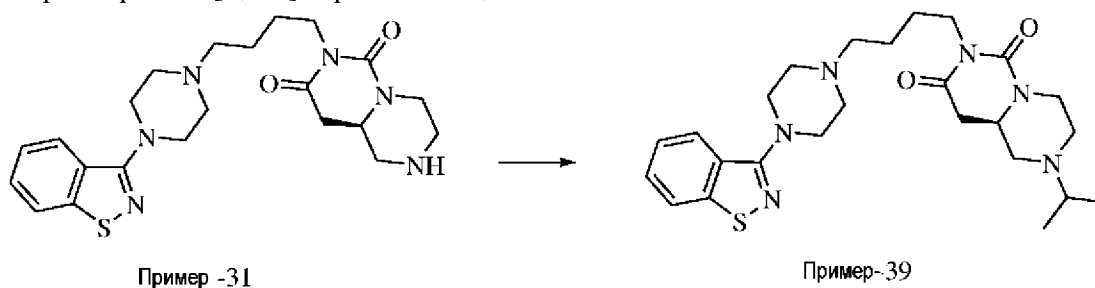
Примеры 35-38 получали следуя процедурам, описанным для примеров 33 и 34, с некоторыми некритичными изменениями.

Пример Номер	Химическое название и структура	Характеристические данные
-----------------	---------------------------------	---------------------------

35	 <p>7-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-6,8-диоксо-октагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота метиловый эфир</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,10-8,02 (м, 1H), 7,73 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=8,0, 9,2$ Гц, 1H), 4,30-4,10 (м, 5H), 3,95-3,75 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,60-3,50 (м, 2H), 3,10-2,90 (м, 5H), 2,86-2,77 (м, 1H), 2,77-2,65 (м, 1H), 2,60-2,50 (м, 1H), 2,25-2,05 (м, 3H), 1,97-1,80 (м, 2H), 1,80-1,68 (м, 4H); Масса (m/z): 502,3 (M+H) ⁺ ;
36	 <p>7-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-6,8-диоксо-октагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота метиловый эфир фумарат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,7 (уш.с, 2H), 8,10-8,02 (м, 1H), 7,73 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=8,0, 9,2$ Гц, 1H), 4,30-4,10 (м, 5H), 3,95-3,75 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,60-3,50 (м, 2H), 3,10-2,90 (м, 5H), 2,86-2,77 (м, 1H), 2,77-2,65 (м, 1H), 2,60-2,50 (м, 1H), 2,25-2,05 (м, 3H), 1,97-1,80 (м, 2H), 1,70-1,58 (м, 2H), 1,55-1,47 (м, 2H); Масса (m/z): 502,3 (M+H) ⁺ ; ВЭЖХ чистота: 98,76%
37	 <p>2-Ацетил-7-[4-(4-бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-дион</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,88 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,38 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,70-4,58 (м, 1H), 4,30-4,20 (м, 1H), 4,10-4,0 (м, 3H), 3,90-3,72 (м, 1H), 3,60-3,55 (м, 4H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,08-2,86 (м, 2H), 2,80-2,68 (м, 2H), 2,68-2,62 (м, 4H), 2,52-2,40 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,71-1,51 (м, 4H); Масса (m/z): 485,3 (M+H) ⁺ .

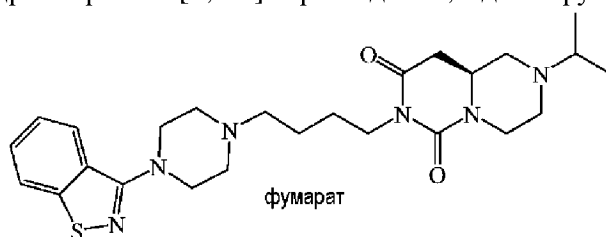
38	 <p>2-Ацетил-7-[4-(4-бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-дион фумарат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,08 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,57 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,62 (с, 2H), 4,45-4,30 (м, 1H), 4,02-3,85 (м, 4H), 3,80-3,72 (м, 1H), 3,60-3,55 (м, 4H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,08-2,86 (м, 2H), 2,80-2,68 (м, 2H), 2,68-2,62 (м, 4H), 2,52-2,40 (м, 2H), 2,02 (с, 3H), 1,76-1,52 (м, 4H); Масса (m/z): 485,3 (M+H) $^+$.
----	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Пример-39: 7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-2-изопропил-гексагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-дион



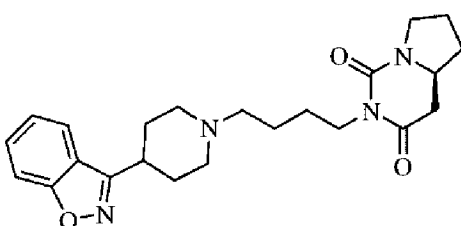
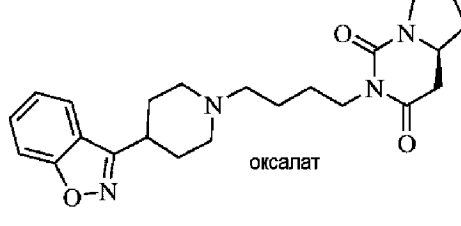
К перемешиваемому раствору примера-31 (44,0 мг, 0,1 ммоль) в DCM (1,0 мл), охлажденному до 0°C, добавляли K_2CO_3 (28,0 мг, 0,2 ммоль), затем 2-иодпропан (26,0 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и нагревали в течение еще 1 ч после чего гасили добавлением водного раствора NaHCO_3 . Реакционную массу экстрагировали EtOAc, объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенной массы, которую очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, что давало указанное выше в заголовке соединение (38 мг) с выходом 82%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,91 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,37 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,20-3,90 (м, 3H), 3,90-3,72 (м, 4H), 3,60-3,55 (м, 4H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,08-2,86 (м, 2H), 2,80-2,68 (м, 2H), 2,68-2,62 (м, 4H), 2,52-2,40 (м, 2H), 1,73-1,54 (м, 4H), 1,05 (д, $J=6,4$ Гц, 6H); Масса (m/z): 485,5 (M+H) $^+$.

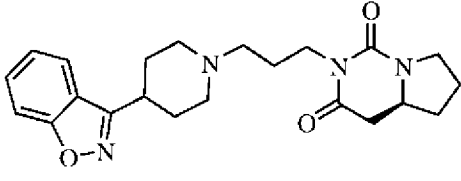
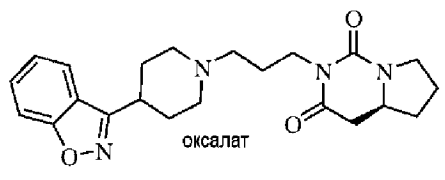
Пример-40: 7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-2-изопропил-гексагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-дион фумарат



Пример-39 превращали в его фумариновую соль путем обработки фумаровой кислотой в изопропанол с получением вышеуказанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,06 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,57 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,62 (с, 2H), 4,10-3,90 (м, 3H), 3,90-3,72 (м, 2H), 3,60-3,55 (м, 4H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,08-2,86 (м, 2H), 2,80-2,68 (м, 2H), 2,68-2,62 (м, 4H), 2,52-2,40 (м, 2H), 1,77-1,53 (м, 4H), 1,04 (д, $J=6,0$ Гц, 6H); Масса (m/z): 485,4 (M+H) $^+$.

Следующие примеры 41 и 42 получали с использованием процедуры, описанной для получения примеров-1 и примеров-2, соответственно, с использованием соответствующих промежуточных соединений с некоторыми некритичными изменениями, и примеры 43 и 44 получали с использованием процедуры получения примера 23 и примеров-2, соответственно, с использованием соответствующих промежуточных соединений с некоторыми некритичными изменениями.

Пример Номер	Химическое название и структура	Характеристические данные
41	 <p>2-{4-[4-(Benzo[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,78 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,29 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,88-3,78 (м, 1H), 3,78-3,60 (м, 3H), 3,58-3,48 (м, 1H), 3,15-3,02 (м, 3H), 2,88-2,80 (м, 1H), 2,45-2,38 (м, 3H), 2,32-2,23 (м, 1H), 2,18-2,02 (м, 7H), 1,95-1,81 (м, 1H), 1,67-1,52 (м, 5H); Масса (m/z): 411,1 (M+H) $^+$.
42	 <p>оксалат</p> <p>2-{4-[4-(Benzo[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион, оксалат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,02 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,74-3,63 (м, 2H), 3,63-3,55 (м, 1H), 3,54-3,42 (м, 4H), 3,42-3,32 (м, 1H), 3,08-2,94 (м, 4H), 2,76-2,67 (м, 1H), 2,61-2,55 (м, 1H), 2,29-2,20 (м, 2H), 2,19-2,05 (м, 3H), 2,0-1,90 (м, 1H), 1,85-1,71 (м, 1H), 1,69-1,45 (м, 5H); Масса (m/z): 411,0 (M+H) $^+$; ВЭЖХ чистота: 98,79%.

43	 <p>2-[3-(4-Бензо[d]изоксазол-3-ил-пиперидин-1-ил)-пропил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,77 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,29 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,93-3,83 (м, 1H), 3,80-3,70 (м, 1H), 3,70-3,60 (м, 2H), 3,58-3,48 (м, 1H), 3,13-3,03 (м, 3H), 2,88-2,80 (м, 1H), 2,50-2,42 (м, 2H), 2,42-2,36 (м, 1H), 2,32-2,22 (м, 1H), 2,18-2,02 (м, 5H), 1,95-1,75 (м, 2H), 1,67-1,52 (м, 4H); Масса (m/z): 397,1 (M+H) ⁺ ; ВЭЖХ чистота: 91,91%.
44	 <p>2-[3-(4-Бензо[d]изоксазол-3-ил-пиперидин-1-ил)-пропил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион, оксалат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,0 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,80-3,30 (м, 9H), 3,08-2,94 (м, 3H), 2,78-2,65 (м, 1H), 2,63-2,45 (м, 1H), 2,28-2,02 (м, 5H), 2,02-1,92 (м, 1H), 1,90-1,73 (м, 3H), 1,60-1,50 (м, 1H); Масса (m/z): 397,0 (M+H) ⁺ ; ВЭЖХ чистота: 97,48%.

Пример-45: Определение эффективности связывания *in vitro* с разными рецепторами

i) Определение K_i для рецептора 5-HT_{1A}

Соединения тестировали согласно следующей процедуре.

Материалы и способ:

Источник рецептора: Рекомбинантные клетки млекопитающих (HEK293-EBNA)

Радиолиганд: [³H]-8-гидрокси DPAT (200 Ки/ммоль)

Конечная концентрация лиганда: 0,8 нМ

Неспецифический детерминант: 0,1 мМ U92016A

Эталонное соединение: U92016A

Положительный контроль: U92016A

Условия инкубации:

Реакции проводили в буфере с pH 7,4, содержащем 50 мМ Tris-HCl, 0,5 мМ EDTA, 10 мМ MgSO₄, 0,1% аскорбиновой кислоты, в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливали быстрой вакуумной фильтрацией на фильтрах из стекловолна. Радиоактивность, захваченную фильтрами, определяли и сравнивали с контрольными значениями, чтобы установить любые взаимодействия тестируемого

соединения(соединений) с сайтом связывания клонированного рецептора 5-HT_{1A} человека.

Ссылка: *British Journal of Pharmacology*, 2000, 130, 1108-1114.

ii) Определение K_i для рецептора 5-HT_{2A}

Соединения тестировали согласно следующей процедуре.

Материалы и способ:

Источник рецептора: Рекомбинантные клетки млекопитающих (CHO-K1)

Радиолиганд: [³H]-Кетансерин (41,9 Ки/ммоль)

Конечная концентрация лиганда: 1,25 нМ

Неспецифический детерминант: 0,1 мМ 1-Нафтил пиперазин (1-NP)

Эталонное соединение: 1-Нафтил пиперазин (1-NP)

Положительный контроль: 1-Нафтил пиперазин (1-NP)

Условия инкубации:

Реакции проводили в буфере с pH 7,4, содержащем 50 мМ Tris-HCl, 4 мМ CaCl₂, 0,1% аскорбиновой кислоты, в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливали быстрой вакуумной фильтрацией на фильтрах из стекловолнока. Радиоактивность, захваченную фильтрами, определяли и сравнивали с контрольными значениями, чтобы установить любые взаимодействия тестируемого соединения(соединений) с сайтом связывания клонированного рецептора 5-HT_{2A}.

Ссылка: *J Biomol Screen*, 2000, 5(4), 269-278.

iii) Определение K_i для рецептора SERT

Соединения тестировали согласно следующей процедуре.

Материалы и способ:

Источник рецептора: Рекомбинантные клетки млекопитающих (HEK293)

Радиолиганд: [³H]-Циталопрам (80,8 Ки/ммоль)

Конечная концентрация лиганда: 2 нМ

Неспецифический детерминант: 0,1 мМ венлафаксин

Эталонное соединение: венлафаксин

Положительный контроль: венлафаксин

Условия инкубации:

Реакции проводили в буфере с pH 7,4, содержащем 50 мМ Tris-HCl, 150 мМ NaCl, 5 мМ KCl, и гранулы для сцинтилляционного анализа сближения (SPA) (0,1 мг/ лунку) в течение 3 ч при комнатной температуре. Радиоактивность вблизи бусин SPA определяли с помощью сцинтилляционного анализа сближения и сравнивали с контрольными значениями, чтобы установить любое взаимодействие тестируемого соединения(соединений) с сайтом связывания клонированного рецептора SERT человека.

Ссылка: *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1987, 242 (1), 364-371.

iv) Определение K_i для рецептора D_{2S}

Соединения тестировали согласно следующей процедуре.

Материалы и способ:

Источник рецептора: Рекомбинантные клетки млекопитающих (CHO-K1)

Радиолиганд: [³H]-раклоприд (80,8 Ки/ммоль)

Конечная концентрация лиганда: 4 нМ

Неспецифический детерминант: 0,1 мМ Галоперидол

Эталонное соединение: Галоперидол

Положительный контроль: Галоперидол

Условия инкубации:

Реакции проводили в буфере с pH 7,4, содержащем 50 мМ Tris-HCl, 120 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ EDTA в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливали быстрой вакуумной фильтрацией на фильтрах из стекловолкна. Радиоактивность, захваченную фильтрами, определяли и сравнивали с контрольными значениями, чтобы установить любые взаимодействия тестируемого соединения(соединений) с сайтом связывания клонированного дофаминового рецептора D_{2S} человека.

Ссылка: *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35, 806-817.

Таблица 1: Значения K_i (нМ) тестируемых соединений для h5-HT_{1A}, h5-HT_{2A}, hSERT и hD_{2S}.

Пример No	h5-HT _{1A}	h5-HT _{2A}	hSERT	hD _{2S}
2	0,06	0,6	1061	5,4
4	0,195	4,24	227,9	1,83
5	14,70	0,70	>10 мкМ	7,30
7	1,80	49,90	38,5	4,50
9	0,89	2,49	833,2	2,78
11	0,29	1,02	1281	0,62
12	0,1	0,6	181	0,6
13	14,9	2,5	1632,0	2,5
15	2,2	53,6	26,9	2,9
16	0,6	1208,0	426,7	59,1
18	0,8	4,2	1743,0	6,5
19	1,1	0,8	126,4	3,2
20	1,3	1,1	147,7	2,7
21	46,6	0,9	165,9	1,8
22	84,1	1,5	278,6	2,5
23	21,4	5,3	918,0	22,3
24	1693,0	7,1	>10 мкМ	103,0
25	58,6	194,6	297,9	23,8

27	4,7	2,0	>10 мкМ	0,2
29	10,0	0,8	>10 мкМ	0,2
30	NA	8,5	9351,0	0,6
33	0,3	0,8	61,1	1,7
34	1,3	0,5	152,4	2,4
35	45,7	4,8	975,0	4,7
36	130,0	2,2	1480,0	3,3
37	0,3	1,5	1096,0	8,2
38	0,3	2,2	953,0	4,5
40	0,5	1,6	1250,0	5,0
42	8,7	11,6	>10 мкМ	37,3
44	530,9	59,9	>10 мкМ	119,2

Пример-46: Функциональная активность *In vitro*

а) Определение значений K_b для рецептора 5-HT_{2A}:

Для клеточного анализа использовали стабильную клеточную линию СНО, экспрессирующую рекомбинантный человеческий рецептор 5-HT_{2A}, и репортерную систему рCRE-Luc. Анализ предлагает нерадиоактивный метод для определения связывания соединения с GPCR. В этом специфическом анализе измеряли уровень внутриклеточного цАМФ, который модулируется активацией или ингибированием рецептора. Рекомбинантные клетки несут репортерный ген люциферазы под контролем цАМФ-ответного элемента.

Вышеупомянутые клетки выращивали в 96-луночных белых планшетах с прозрачным дном в среде Ham's F12, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS). Перед добавлением соединений или стандартного агониста клетки подвергали сывороточному голоданию в течение ночи. К клеткам добавляли возрастающие концентрации тестируемого соединения вместе с 1 мкМ серотонина в среде Opti-MEM. Инкубацию продолжали при 37°C в CO₂-инкубаторе в течение 4 часов. Среду удаляли и клетки промывали фосфатно-солевым буферным раствором. Клетки лизировали и активность люциферазы измеряли на люминометре. Единицы люминесценции наносили на график по отношению к концентрациям соединения с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. Значения EC₅₀ соединений определяли как концентрацию, необходимую для снижения активности люциферазы на 50%. Значения K_b рассчитывали путем введения концентрации агониста, используемого в анализе, и его значения EC₅₀ в том же программном обеспечении.

Ссылки: *Scientific Reports*, 2015, 5, 8060 and *Journal of biological chemistry*, 2002, 277, 11441-11449.

Результаты: Пример-2 показал антагонистическую активность в анализе репортерного гена на основе рCRE-Luc в отношении человеческого рекомбинантного

рецептора 5-HT_{2A}, при этом агонистическая активность не была обнаружена. Значение K_b указано в таблице ниже.

Таблица 2:

Пример No.	K _b (нМ)
2	8

в) Определение значений K_b для рецептора D_{2S}:

Для клеточного анализа использовали стабильную клеточную линию СНО, экспрессирующую рекомбинантный человеческий рецептор D_{2S}, и репортерную систему рCRE-Luc. Анализ предлагает нерадиоактивный метод для определения связывания соединения с GPCR. В этом специфическом анализе измеряют уровень внутриклеточного цАМФ, который модулируется активацией или ингибированием рецептора. Рекомбинантные клетки несут репортерный ген люциферазы под контролем цАМФ-ответного элемента.

Вышеупомянутые клетки выращивали в 96-луночных белых планшетах с прозрачным дном в среде Ham's F12, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS). Перед добавлением соединений или стандартного агониста клетки подвергали сывороточному голоданию в течение ночи. К клеткам добавляли возрастающие концентрации тестируемого соединения вместе с 0,3 мкМ дофамина и 1 мкМ форсколина в среде Opti-MEM. Инкубацию продолжали при 37°C в CO₂-инкубаторе в течение 4 часов. Среду удаляли и клетки промывали фосфатно-солевым буферным раствором. Клетки лизировали и активность люциферазы измеряли на люминометре. Единицы люминесценции наносили на график по отношению к концентрациям соединения с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. Значения EC₅₀ соединений определяли как концентрацию, необходимую для снижения активности люциферазы на 50%. Значения K_b рассчитывали путем введения концентрации агониста, используемого в анализе, и его значения EC₅₀ в том же программном обеспечении.

Ссылки: *European Journal of Pharmacology*, 2005, 515, 10-19.

Результаты: Пример-2 и 4 показали антагонистическую активность в анализе репортерного гена на основе рCRE-Luc в отношении человеческого рекомбинантного рецептора D_{2S}, при этом агонистическая активность не была обнаружена. Значение K_b указано в таблице ниже.

Table 3:

Пример No.	K _b (нМ)
2	33
4	54,4

с) Определение значений K_b для рецептора 5-HT_{1A}:

Для клеточного анализа использовали стабильную клеточную линию СНО, экспрессирующую рекомбинантный человеческий рецептор HT_{1A}, и репортерную систему рCRE-Luc. Анализ предлагает нерадиоактивный метод для определения связывания

соединения с GPCR. В этом специфическом анализе измеряют уровень внутриклеточного цАМФ, который модулируется активацией или ингибированием рецептора. Рекомбинантные клетки несут репортерный ген люциферазы под контролем цАМФ-ответного элемента.

Вышеупомянутые клетки выращивали в 96-луночных белых планшетах с прозрачным дном в среде Hams F12, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS). Перед добавлением соединений или стандартного агониста клетки подвергали сывороточному голоданию в течение ночи. К клеткам добавляли возрастающие концентрации тестируемого соединения вместе с 1 мкМ U92016A и 1 мкМ форсколина в среде Opti-MEM. Инкубацию продолжали при 37°C в CO₂-инкубаторе в течение 4 часов. Среду удаляли и клетки промывали фосфатно-солевым буферным раствором. Клетки лизировали и активность люциферазы измеряли на люминометре. Единицы люминесценции наносили на график по отношению к концентрациям соединения с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. Значения EC₅₀ соединений определяли как концентрацию, необходимую для снижения активности люциферазы на 50%. Значения K_b рассчитывали путем введения концентрации агониста, используемого в анализе, и его значения EC₅₀ в том же программном обеспечении.

Ссылки: *Scientific Reports*, 2015, 5, 8060 and *Journal of biological chemistry*, 1990, 265, 5825-5832.

Результаты: Пример-2 показал антагонистическую активность в анализе репортерного гена на основе pCRE-Luc в отношении человеческого рекомбинантного рецептора 5-HT_{1A}, при этом агонистическая активность не была обнаружена. Значение K_b указано в таблице ниже.

Таблица 4:

Пример No.	K _b (нМ)
2	2,3

d) Определение значений K_b для рецептора 5-HT₇:

Для клеточного анализа использовали стабильную клеточную линию СНО, экспрессирующую рекомбинантный крысиный рецептор 5-HT₇, и репортерную систему pCRE-Luc. Анализ предлагает нерадиоактивный метод для определения связывания соединения с GPCR. В этом специфическом анализе измеряют уровень внутриклеточного цАМФ, который модулируется активацией или ингибированием рецептора. Рекомбинантные клетки несут репортерный ген люциферазы под контролем цАМФ-ответного элемента.

Вышеупомянутые клетки выращивали в 96-луночных белых планшетах с прозрачным дном в среде Hams F12, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS). Перед добавлением соединений или стандартного агониста клетки подвергали сывороточному голоданию в течение ночи. К клеткам добавляли возрастающие концентрации тестируемого соединения вместе с 1 мкМ серотонина в среде Opti-MEM. Инкубацию продолжали при 37°C в CO₂-инкубаторе в течение 4 часов. Среду удаляли и

клетки промывали фосфатно-солевым буферным раствором. Клетки лизировали и активность люциферазы измеряли на люминометре. Единицы люминесценции наносили на график по отношению к концентрациям соединения с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. Значения EC_{50} соединений определяли как концентрацию, необходимую для снижения активности люциферазы на 50%. Значения K_b рассчитывали путем введения концентрации агониста, используемого в анализе, и его значения EC_{50} в том же программном обеспечении.

Ссылки: Scientific Reports, 2015, 5, 8060, British Journal of Pharmacology, 2004, 143, 404-410, and Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2004, 14, 4245-4248.

Результаты: Пример-2, 9, 11 и 18 показал антагонистическую активность в анализе репортерного гена на основе pCRE-Luc в отношении крысиного рекомбинантного рецептора 5-HT₇, при этом агонистическая активность не была обнаружена. Значения K_b указаны в таблице ниже.

Таблица 5:

Пример No.	K_b (нМ)
2	0,6
9	0,7
11	0,17
18	1,0

Пример-47: Фармакокинетическое исследование на грызунах

В качестве экспериментальных животных использовали крыс-самцов линии Wistar (260 ± 50 г). Животных содержали поодиночке в полипропиленовых клетках. За два дня до исследования самцов крыс Wistar анестезировали изофлураном для хирургического введения катетера в яремную вену. Крыс случайным образом разделяли на пероральное (3 мг/кг) и внутривенное (1 мг/кг) введение (n=3/группа) и не кормили в течение ночи перед пероральным введением (р.о.). Однако крысам, предназначенным для внутривенного введения, пища и вода предоставлялись в неограниченном количестве.

В заранее определенные моменты времени образцы крови собирали через яремную вену и пополняли эквивалентным объемом физиологического раствора. Собранную кровь переносили в маркированную пробирку Эппендорфа, содержащую 10 мкл гепарина в качестве антикоагулянта. Обычно образцы крови собирали через 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы. Образцы крови центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 мин. Плазму отделяли и хранили замороженной при -80°C до проведения анализа. Концентрации тестируемых соединений количественно определяли в плазме с помощью соответственного метода LC-MS/MS с использованием подходящего метода экстракции. Количественное определение тестируемых соединений проводили в аналитическом диапазоне около 1-1000 нг/мл в плазме. Исследуемые образцы анализировали с использованием эталонных образцов в партии и образцов для контроля качества, распределенных по партии.

Фармакокинетические параметры C_{\max} , AUC_t , $t_{1/2}$, клиренс и биодоступность (F) рассчитывали с использованием стандартной некомпартментной модели с использованием программного пакета Phoenix WinNonlin версии 6.0.4.

Таблица 6: Фармакокинетический профиль тестируемых соединений*

Пример No.	ROA	C_{\max} (нг/мл)	AUC_{0-t} (нг.ч/мл)	$t_{1/2}$ (ч)	клиренс (мл/мин/кг)	F (%)
2	перорально (зонд)	253 ± 59	244 ± 53	1,3 ± 0,1	-	15 ± 3
	внутривенно (болюс)	-	544 ± 19	2,0 ± 0,7	30 ± 1	
4	перорально (зонд)	77 ± 2	169 ± 14	1,1 ± 0,3	-	16 ± 1
	внутривенно (болюс)	-	350 ± 40	0,8 ± 0,2	48 ± 5	
5	перорально (зонд)	152 ± 44	151 ± 61	0,7 ± 0,1	-	22 ± 9
	внутривенно (болюс)	-	226 ± 11	0,5 ± 0,1	74 ± 3,4	
9	перорально (зонд)	164 ± 43	178 ± 23	1,4 ± 0,3	-	14 ± 2
	внутривенно (болюс)	-	415 ± 69	1,8 ± 0,1	40 ± 6	
11	перорально (зонд)	94 ± 52	98 ± 63	2,0 ± 0,2	-	8 ± 5
	внутривенно (болюс)	-	412 ± 44	1,3 ± 0,1	41 ± 5	
27	перорально (зонд)	186 ± 109	173 ± 92	1,8 ± 0,1	-	16 ± 8
	внутривенно (болюс)	-	360 ± 10	2,4 ± 0,4	45 ± 1,3	
29	перорально (зонд)	37 ± 14	40 ± 15	0,9 ± 0,1	-	4,6 ± 2
	внутривенно (болюс)	-	291 ± 17	1,0 ± 0,1	57 ± 3	

* Использовали голодных самцов крыс Wistar; Используемый носитель представляет собой воду для инъекций как для перорального, так и для внутривенного пути введения. Значения представляют собой среднее \pm стандартное отклонение (S.D), $n=3$ животных/момент времени.

Пример-48: Исследование проникновения в мозг грызунов

В качестве экспериментальных животных использовали крыс-самцов линии Wistar (260 ± 40 г). В каждой клетке содержалось по три животных. Животным давали воду и пищу в неограниченном количестве на протяжении всего эксперимента и поддерживали 12-часовой цикл свет/темнота.

Проникновение в мозг определяли дискретным способом у крыс. За день до введения дозы самцам крыс Wistar давали акклиматизироваться и случайным образом распределяли по группам в соответствии с их массой тела. В каждый момент времени (0,50, 1 и 2 ч) использовали $n=3$ животных.

Тестируемые соединения получали заранее и вводили перорально в дозе (эквивалент свободного основания) 3 мг/кг. Образцы крови брали посредством пункции сердца под изофлурановым наркозом. Животных умерщвляли для сбора тканей мозга. Плазму отделяли и образцы мозга гомогенизировали. Гомогенаты плазмы и мозга хранили замороженными при -20°C до проведения анализа. Концентрации тестируемых соединений в плазме и головном мозге определяли методом LC-MS/MS.

Количественное определение тестируемых соединений проводили в плазме и гомогенате головного мозга с помощью соответствующего метода LC-MS/MS с использованием подходящей методики экстракции в аналитическом диапазоне 1-500 нг/мл. Исследуемые образцы анализировали с использованием эталонных образцов в партии и образцов для контроля качества, распределенных по партии. Рассчитывали степень соотношения мозг-плазма ($C_{\text{мозг}}/C_{\text{плазма}}$).

Таблица 7: Данные о проникновении в кровь-мозг тестируемых соединений*

Пример No.	Проникновение в мозг крысы ($C_{\text{мозг}}/C_{\text{плазма}}$) при 3 мг/кг, <i>p.o.</i> за 1 ч
2	$0,49 \pm 0,08$
4	$2,14 \pm 0,88$
5	$1,06 \pm 0,46$
9	$0,40 \pm 0,13$
11	$0,09 \pm 0,16$
27	$1,21 \pm 0,13$
29	$2,73 \pm 0,23$

* Использовали накормленных самцов крыс Wistar; В качестве носителя используется вода для инъекций. Значения представляют собой среднее \pm S.D, $n=3$ животных/момент времени.

Пример-49: Гиперлокомоция, вызванная амфетамином

Использовали самцов крыс Sprague Dawley массой тела 230-280 г. Крыс взвешивали и рандомизировали в зависимости от массы тела. На следующий день крыс привозили в лабораторию за 1 час до начала тестирования. На утреннем сеансе крыс приучали к “открытому полю” в течение 15 минут. Тестируемое соединение/носитель и амфетамин/носитель вводили за 30 минут до исследования. После периода после введения дозы крыс помещали в “открытое поле” и регистрировали движение в течение 15 минут. Гиперлокомоция, вызванная амфетамином, моделирует положительные симптомы шизофрении.

Таблица 8: Данные антагонизма тестируемых соединений к амфетамину

Пример No.	Доза	Вывод
2	3 мг/кг, <i>p.o.</i>	Активное
27	3 мг/кг, <i>p.o.</i>	Активное

Пример-50: Тест принудительного плавания

Использовали самцов мышей-альбиносов Swiss массой 30-40 г. Мышам вводили дозу носителя или тестируемого соединения. Через тридцать минут после обработки животных по отдельности помещали в цилиндр из плексигласа (высота 40 см x ширина 17 см) на 6 мин. Глубину воды ($24 \pm 1^\circ\text{C}$) поддерживали на уровне 18 см. Неподвижность мышей в течение последних 4 минут регистрировали в 6-минутном испытании. Тест принудительного плавания оценивает антидепрессантоподобные эффекты тестируемых соединений.

Таблица 9: Данные теста на принудительное плавание на мышах с использованием тестируемых соединений

Пример No.	Доза	Вывод
2	10 мг/кг, <i>p.o.</i>	Активное

Пример-51: МК-801-индуцированная амнезия в тесте на распознавание новых объектов (NORT)

Использовали самцов крыс Wistar массой тела 230-280 г. Крыс взвешивали и рандомизировали в зависимости от массы тела. В день 1 животных приучали к аренам в течение 45 минут. На день 2 за 30 минут до испытания-1 животным вводили носитель (WFI) или тестируемое соединение и за 20 минут до испытания-1 животным вводили МК-801 0,03 мг/кг, и/п (*i.p.*). Испытание-1 представляет собой задание на ознакомление на арене с двумя одинаковыми по размеру колбами серебристого цвета в течение 3 мин. После 90-минутного интервала между испытаниями животных подвергали задаче распознавания на арене с использованием одной серебряной и одной фиолетовой бутылки в течение 3 минут. Время, проведенное крысами со знакомыми или новыми объектами, отмечали и анализировали. МК-801-индуцированная амнезия в тесте на распознавание новых объектов моделирует когнитивные нарушения, связанные с шизофренией.

Таблица 10: МК-801-индуцированная амнезия в данных NORT для тестируемого

соединения

Пример No.	Доза	Вывод
2	0,3 мг/кг, <i>p.o.</i>	Активное

Пример-52: Реакция подергивания головы, индуцированная DOI

В день 1 крыс-самцов Wistar (220-250 г) приучали к круговому цилиндру в течение 15 мин. На день 2 крыс доставляли в экспериментальную комнату за 30 мин до эксперимента. Всем животным вводили соответствующие составы, т.е. носитель или тестируемое соединение, за 30 минут до введения DOI или носителя. Сразу после введения DOI или носителя животных держали в круглом цилиндре в течение 10 минут для оценки подергивания головы. Соединения, действующие как антагонисты 5-HT_{2A}, ослабляют DOI-индуцированные подергивания головы.

Таблица 11: Данные о реакции подергивания головы, вызванной DOI, для тестируемого соединения

Пример No.	Доза	Вывод
2	3,0 мг/кг, <i>s.c.</i>	Активное

Пример-53: Задача "резидент-чужак"

Использовали мышей-самцов CD1 массой 20-35 г (резидент) и 15-25 г (чужак). Мышей-резидентов приучали по отдельности к овариоэктомированным самкам мышей в каждой клетке, а чужаков приучали социальному общению в течение 1 недели. β -эстрадиол в дозе 0,2 мг/кг, *p./к.* вводили самкам мышей во время привыкания. В день 1 и день 2 чужака подвергали воздействию мыши-резидента в домашней клетке резидента в течение 10 мин и измеряли продолжительность атаки. Во время этого воздействия самок мышей удаляли из клетки. На день 4 после первоначального воздействия животных рандомизировали в зависимости от продолжительности атаки и назначали соответствующее лечение. Тестируемое соединение и носитель вводили за 30 минут до исследования. После интервала после введения дозы мышей-резидентов подвергали воздействию того же чужака в течение 10 минут и регистрировали продолжительность атаки. Задача "резидент-чужак" моделирует агрессивное поведение.

Таблица 12: Данные задачи "резидент-чужак" для тестируемого соединения

Пример No.	Доза	Вывод
2	3,0 мг/кг, <i>p.o.</i>	Активное

Пример-54: Анализ накопления дигидроксифенилаланина (DOPA), индуцированного резерпином, в полосатом теле крысы

Вводили резерпин (5,0 мг/кг, подкожно), после чего крыс не кормили в течение 18 ч перед умерщвлением. Пример-2/носитель и апоморфин (агонист дофаминовых рецепторов, 0,1 мг/кг, подкожно) вводили за 1,0 и 0,6 ч, соответственно, перед умерщвлением. NSD-1015 (ингибитор DOPA-декарбоксилазы, 100 мг/кг, подкожно) вводили за 0,5 ч до умерщвления. Каждую крысу умерщвляли, а полосатое тело вырезали из всего мозга на льду. Каждое полосатое тело взвешивали и гомогенизировали

индивидуально в буфере, содержащем 0,01 н хлористоводородную кислоту и 0,2 мг/мл L-цистеина. Супернатанты подвергали количественному определению DOPA с использованием ВЭЖХ, соединенного с электрохимическим детектором.

Пример-2 (10 мг/кг, подкожно) не привел к изменению уровней DOPA, повышенных резерпином, что указывает на неагонистическую природу рецептора дофамина. В то время как апоморфин, агонист дофаминовых рецепторов, вызывал значительное снижение индуцированного резерпином накопления DOPA (фиг.1). Однако предварительная обработка Пример-2 блокировала эффекты апоморфина. Результаты этого анализа профиля *in vivo* позволяют предположить, что Пример-2 действует как антагонист дофаминовых рецепторов *in vivo*.

Пример-55: Модуляция уровней дофамина и норэпинефрина в префронтальной коре и полосатом теле самцов крыс линии Wistar

Крысам-самцам Wistar (масса тела 240-300 г) стереотаксически имплантировали направляющую канюлю для микродиализа в префронтальную кору (PFC; AP: +3,2 мм, ML: -0,5 мм, DV: -1,0 мм) или полосатое тело (AP -0,2 мм, ML -3,0 мм, DV -3,0 мм) под изофлурановым наркозом. Координаты определяли в соответствии с атласом мозга крысы (Paxinos and Watson 2004) с точками отсчета от брегмы и по вертикали от черепа. Крысам давали возможность восстановиться индивидуально в течение четырех дней в аквариуме из плексигласа с круглым дном со свободным доступом к корму и воде.

После восстановления после хирургического вмешательства в течение 4 дней крыс подключали к двухканальному жидкостному вертлюгу с двойной кварцевой облицовкой (Instech, UK) на рычаге противовеса, который позволял неограниченные движения животного. За 16 ч до начала исследования предварительно уравновешенный микродиализный зонд (диализная мембрана 4 мм) вводили в PFC или полосатое тело через направляющую канюлю. В день исследования зонд перфузировали искусственной спинномозговой жидкостью со скоростью потока 1,5 мкл/мин и поддерживали период стабилизации 2 часа. Четыре базальных образца собирали с интервалом в 30 минут перед обработкой Примером-2 (3 или 10 мг/кг перорально) или носителем. Образцы диализата собирали в течение дополнительных 4 часов после обработки и хранили при температуре ниже -50°C до анализа.

Уровни дофамина и норэпинефрина в диализате определяли количественно с использованием метода LC-MS/MS.

Данные микродиализа отображали в виде процентного изменения средних базальных концентраций в диализате, при этом 100% определяли как среднее из четырех значений перед введением дозы. Процентное изменение уровней нейротрансмиттер анализировали с помощью двухфакторного дисперсионного анализа (время и лечение) с последующим апостериорным критерием Бонферрони. Статистической значимостью считали р-значение менее 0,05.

Лечение Примером-2 вызывало повышение уровней кортикального дофамина в префронтальной коре со средним максимальным увеличением $326 \pm 24\%$ и $458 \pm 91\%$ при 3

и 10 мг/кг, *s.c.*, соответственно (фиг.2)

Лечение Примером-2 вызывало увеличение уровней кортикального норэпинефрина в префронтальной коре со средним максимальным увеличением $187 \pm 30\%$ и $368 \pm 99\%$ при 3 и 10 мг/кг, *s.c.*, соответственно (фиг.3)

Лечение Примером-2 не вызвало изменений в уровнях дофамина в полосатом теле (фиг.4).

Результаты этих исследований показывают, что Пример-2 вызывает значительное увеличение дофамина и норэпинефрина в префронтальной коре и не увеличивает уровни дофамина в полосатом теле, что позволяет предположить, что он может быть полезен при лечении нервно-психических расстройств без склонности вызывать психостимуляцию.

Пример-56: Эффект на профиль сна/бодрствования у самцов крыс Wistar

Самцов крыс Wistar анестезировали изофлюраном (Baxter India Private Limited; 4% в кислороде для индукции; 2% для поддержания) и фиксировали в стереотаксической рамке (Stoelting, Illinois, USA) для проведения хирургического вмешательства. Был сделан разрез для выявления брегмы, с которой были сняты координаты. Телеметрический передатчик (модель F40-EET; DSI, St. Paul, MN, USA) имплантировали во внутрибрюшинную полость крыс, а провода вводили подкожно в череп. Одну пару электродов имплантировали эпидурально в область лобной коры с помощью винтов из нержавеющей стали (CMA Microdialysis, Stockholm, Sweden) в координатах AP +3,2 мм, ML $\pm 3,0$ мм (Paxinos and Watson 2004) для регистрации ЭЭГ и фиксировали электроды к черепу с помощью стоматологического акрилового цемента (Dentalon® plus). Второй набор проводов имплантировали в затылочную мышцу шеи для записи электромиограммы (ЕМГ). После восстановления после хирургического вмешательства в течение как минимум 3 недель, животных приучали к процедурам обращения и вводили пробную дозу в течение 3 дней перед первым днем эксперимента.

За час до выключения света передатчик включали с помощью магнита и животных переносили на приемник вместе с домашней клеткой. Запись осуществляли с использованием программного обеспечения Ponemah (Version 5,2; DSI, St. Paul, MN, USA). За пятнадцать минут до выключения света животным вводили носитель или Пример-2 (10 мг/кг, перорально) в перекрестной схеме, обеспечивающей период вымывания в одну неделю между обработками. Запись продолжалась в течение ночи после обработки. ЭЭГ и ЭМГ собирали как первичные сигналы и производили выборку при 500 Гц. Принимая во внимание, что температуру и активность измеряли при 250 Гц. Данные сохраняли для автономного анализа с использованием программного обеспечения NeuroScore (Version 3.0; DSI, St. Paul, MN, USA).

Количество времени, проведенного в бодрствовании, определяли для каждых 30 минут, а сравнение между процедурами проводилось с помощью апостериорного критерия Бонферрони.

Лечение Примером-2 (10 мг/кг, *p.o.*) не привело к изменению процента времени бодрствования крыс-самцов Wistar (фиг. 5), что говорит о том, что Пример-2 может не

вызывать побочных эффектов, связанных со сном, в терапевтически эффективном диапазоне доз.

Пример-57: Тест на позднюю дискинезию

Крыс массой 200-230 г акклиматизировали в клетках для наблюдения из плексигласа (30 x 20 x 30 см), снабженных зеркальными поверхностями, в течение 5 мин. После акклиматизации у крыс вручную в течение 5 минут определяли базальные пустые жевательные движения (VCM) и высывание языка (TP). Крыс рандомизировали на основании базальных показателей. Крысы получали однократную дозу кунжутного масла (обработка носителем) или галоперидол деканоата (38 мг/кг, внутримышечно (*i.m.*) положительный контроль). Пример-2, 10 мг/кг, *p.o.* (5 мг два раза в день) вводили в течение 4 недель. VCM и TP оценивали еженедельно в течение 4 недель. Поздняя дискинезия представляла собой побочный эффект антипсихотических препаратов.

Таблица 13: Данные теста на позднюю дискинезию тестируемого соединения

Пример No.	Доза	Вывод
галоперидол деканоат	38 мг/кг, <i>i.m.</i>	Значительно увеличено количество VCM и TP по сравнению с группой носителя во всех неделях тестирования. Галоперидол деканоат вызывает позднюю дискинезию
2	10 мг/кг, <i>p.o.</i>	Пример-2 не проявлял симптомов, похожих на позднюю дискинезию при 10 мг/кг, <i>p.o.</i>

Пример-58: Тест Ротарод

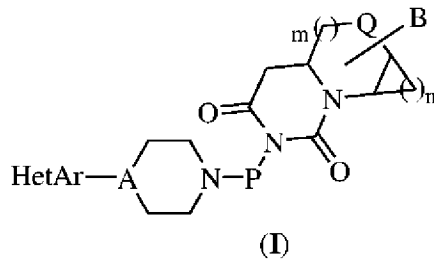
Использовали самцов крыс Wistar массой тела 200-280 г. Крыс взвешивали и рандомизировали в зависимости от массы тела. Животных приучали к вращающемуся стержню (4 об/мин) 4 раза. Животные, которые успешно оставались на вращающемся стержне в течение 60 секунд (из 4 попыток на животное), отбирались для дальнейшего исследования. Животные, которые не завершили 60-секундное испытание в течение 4 вариантов, были исключены из исследования. На следующий день было проведено единственное испытание. Для дальнейшего исследования были выбраны животные, способные оставаться на вращающемся стержне в течение 60 секунд. Животным вводили тестируемое соединение или носитель за 60 минут до исследования. Была отмечена задержка падения с вращающегося стержня. Тест Ротарод оценивает влияние тестируемого соединения на двигательные функции.

Таблица 14: Данные теста Ротарод тестируемого соединения

Пример No.	Доза	Вывод
2	30 мг/кг <i>p.o.</i>	Отсутствие побочных эффектов, связанных с нарушением координации движений.

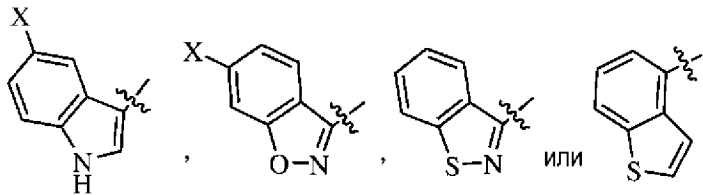
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



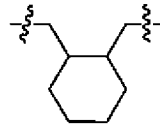
или его изотопная форма, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль;
где

HetAr выбран из



где X представляет собой водород, галоген или алкокси;

“” представляет собой точку присоединения;



P представляет собой $-(\text{CH}_2)_b-$, или , где b представляет собой целое число от 2 до 6;

A представляет собой CH или N;

n имеет значение 0 или 1; m имеет значение 0 или 1;

Q представляет собой $-\text{CH}_2-$, O, NH, N-алкил, $-\text{N}(\text{COR})-$ или $-\text{N}(\text{COOR})-$, где R представляет собой алкил, алкоксиалкил, циклоалкил или алкиларил; и

B представляет собой водород, галоген или алкокси; если Q представляет собой CH_2 , то B может представлять собой водород, галоген или алкокси.

2. Соединение формулы (I) или его изотопная форма, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение выбрано из

2-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалата;

2-[4-(4-Бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-[4-(4-Бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалата;

2-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-

тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{4-[4-(5-фтор-1Н-индол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{4-[4-(5-фтор-1Н-индол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалата;

2-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6-фтор-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6-фтор-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалата;

3-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидро-1b,3-диаза-циклопропа[а]инден-2,4-диона;

3-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидро-1b,3-диаза-циклопропа[а]инден-2,4-дион оксалата;

2-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидропиридо[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-гексагидропиридо[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-гексагидропиридо[1,2-с]пиримидин-1,3-дион фумарата;

2-{4-[4-(5-фтор-1Н-индол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-гексагидропиридо[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{4-[4-(5-Метокси-1Н-индол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-гексагидропиридо[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-тетрагидропиримидо[6,1-с][1,4]оксазин-6,8-диона;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-тетрагидропиримидо[6,1-с][1,4]оксазин-6,8-дион оксалата;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6,8-диоксо-октагидро-пиперазино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота бензилового эфира;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6,8-диоксо-октагидро-пиперазино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота бензиловый эфир фумарата;

7-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-6,8-диоксо-октагидро-пиперазино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота бензилового эфира;

7-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-6,8-диоксо-октагидро-пиперазино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота бензиловый эфир фумарата;

2-[3-(4-бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-пропил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{3-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-пропил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{3-[4-(5-фтор-1Н-индол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-пропил}-тетрагидропирроло[1,2-

с]пиримидин-1,3-диона;

2-[2-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-илметил)-циклогексилметил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-[2-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-илметил)-циклогексилметил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалата;

2-{2-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-илметил]-циклогексилметил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{2-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-илметил]-циклогексилметил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалата;

7-[2-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-илметил)-циклогексилметил]-тетрагидропиримидо[6,1-с][1,4]оксазин-6,8-диона;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-диона;

7-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-гексагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-диона;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6,8-диоксо-октагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота метилового эфира;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6,8-диоксо-октагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота метиловый эфир фумарата;

7-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-6,8-диоксо-октагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота метилового эфира;

7-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-6,8-диоксо-октагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота метиловый эфир фумарата;

2-Ацетил-7-[4-(4-бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-диона;

2-Ацетил-7-[4-(4-бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-дион фумарата;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-2-изопропил-гексагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-диона;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-2-изопропил-гексагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-дион фумарата;

2-{4-[4-(Бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{4-[4-(Бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалата;

2-[3-(4-Бензо[d]изоксазол-3-ил-пиперидин-1-ил)-пропил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона; и

2-[3-(4-Бензо[d]изоксазол-3-ил-пиперидин-1-ил)-пропил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалата.

3. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) или его

изотопную форму, стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль по п. 1 или 2, и фармацевтически приемлемые эксципиенты.

4. Фармацевтическая композиция по п. 3 для применения при лечении расстройства или состояния центральной нервной системы, выбранного из тревожных расстройств, возбуждения, агрессии, пограничного расстройства личности, шизофрении, эмоционального расстройства, психотических расстройств, расстройств настроения, биполярного расстройства I типа, биполярного расстройства II типа, делирия, истерии, диссоциативного расстройства, расстройства сна, ангедонии, невропсихиатрических симптомов, связанных с деменцией, амнестических расстройств, когнитивных расстройств, когнитивного дефицита, связанного с шизофренией, двигательных расстройств, депрессивных расстройств, лекарственной зависимости, привыкания к лекарственным средствам, расстройства аутистического спектра, синдрома Туретта и/или синдрома дефицита внимания/гиперактивности.

5. Способ лечения или профилактики расстройства или состояния центральной нервной системы, выбранного из тревожных расстройств, возбуждения, агрессии, пограничного расстройства личности, шизофрении, эмоционального расстройства, психотических расстройств, расстройств настроения, биполярного расстройства I типа, биполярного расстройства II типа, делирия, истерии, диссоциативного расстройства, расстройства сна, ангедонии, невропсихиатрических симптомов, связанных с деменцией, амнестических расстройств, когнитивных расстройств, когнитивного дефицита, связанного с шизофренией, двигательных расстройств, депрессивных расстройств, лекарственной зависимости, привыкания к лекарственным средствам, расстройства аутистического спектра синдрома Туретта и/или синдрома дефицита внимания/гиперактивности, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его изотопной формы, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по п. 1 или 2.

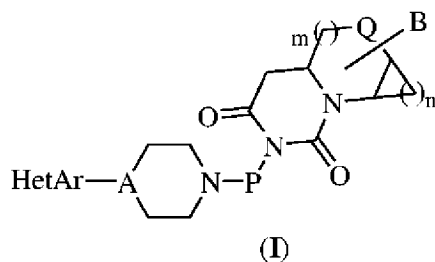
6. Применение соединения формулы (I) или его изотопной формы, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по п.1 или 2 для получения лекарственного средства для лечения расстройства или состояния центральной нервной системы, выбранных из группы, состоящей из тревожных расстройств, возбуждения, агрессии, пограничного расстройства личности, шизофрении, эмоционального расстройства, психотических расстройств, расстройств настроения, биполярного расстройства I типа, биполярного расстройства II типа, делирия, истерии, диссоциативного расстройства, расстройства сна, ангедонии, невропсихиатрических симптомов, связанных с деменцией, амнестических расстройств, когнитивных расстройств, когнитивного дефицита, связанного с шизофренией, двигательных расстройств, депрессивных расстройств, лекарственной зависимости, привыкания к лекарственным средствам, расстройства аутистического спектра, синдрома Туретта и/или синдрома дефицита внимания/гиперактивности.

7. Соединение формулы (I) или его изотопная форма, стереоизомер или

фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2 для применения в лечении расстройства или состояния центральной нервной системы, выбранных из тревожных расстройств, возбуждения, агрессии, пограничного расстройства личности, шизофрении, эмоционального расстройства, психотических расстройств, расстройств настроения, биполярного расстройства I типа, биполярного расстройства II типа, делирия, истерии, диссоциативного расстройства, расстройства сна, ангедонии, невропсихиатрических симптомов, связанных с деменцией, амнестических расстройств, когнитивных расстройств, когнитивного дефицита, связанного с шизофренией, двигательных расстройств, депрессивных расстройств, лекарственной зависимости, привыкания к лекарственным средствам, расстройства аутистического спектра, синдрома Туретта и/или синдрома дефицита внимания/гиперактивности.

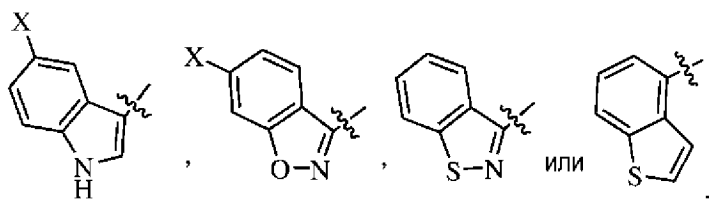
ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ ПО СТ.34 РСТ

1. Соединение формулы (I),



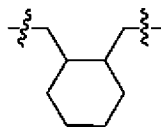
или его изотопная форма, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль;
где

HetAr выбран из



где X представляет собой водород, галоген или алкокси;

“” представляет собой точку присоединения;



P представляет собой $-(\text{CH}_2)_b-$, или , где b представляет собой целое число от 2 до 6;

A представляет собой CH или N;

n имеет значение 0 или 1; m имеет значение 0 или 1;

Q представляет собой $-\text{CH}_2-$, O, NH, N-алкил, $-\text{N}(\text{COR})-$ или $-\text{N}(\text{COOR})-$, где R представляет собой алкил, алкоксиалкил, циклоалкил или алкиларил; и

B представляет собой водород, галоген или алкокси, когда Q представляет собой CH_2 .

2. Соединение формулы (I) или его изотопная форма, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение выбрано из

2-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-тетрагидропирроло[1,2-c]пиримидин-1,3-диона;

2-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-тетрагидропирроло[1,2-c]пиримидин-1,3-дион оксалата;

2-[4-(4-Бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-тетрагидропирроло[1,2-c]пиримидин-1,3-диона;

2-[4-(4-Бензо[b]тиофен-4-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-тетрагидропирроло[1,2-c]пиримидин-1,3-дион оксалата;

2-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-

тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{4-[4-(5-фтор-1Н-индол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{4-[4-(5-фтор-1Н-индол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалата;

2-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6-фтор-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6-фтор-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалата;

3-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидро-1b,3-диаза-циклопропа[а]инден-2,4-диона;

3-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидро-1b,3-диаза-циклопропа[а]инден-2,4-дион оксалата;

2-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидропиридо[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-гексагидропиридо[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-гексагидропиридо[1,2-с]пиримидин-1,3-дион фумарата;

2-{4-[4-(5-фтор-1Н-индол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-гексагидропиридо[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{4-[4-(5-Метокси-1Н-индол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-гексагидропиридо[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-тетрагидропиримидо[6,1-с][1,4]оксазин-6,8-диона;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-тетрагидропиримидо[6,1-с][1,4]оксазин-6,8-дион оксалата;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6,8-диоксо-октагидро-пиперазино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота бензилового эфира;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6,8-диоксо-октагидро-пиперазино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота бензиловый эфир фумарата;

7-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-6,8-диоксо-октагидро-пиперазино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота бензилового эфира;

7-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-6,8-диоксо-октагидро-пиперазино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота бензиловый эфир фумарата;

2-[3-(4-бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-пропил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{3-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-пропил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{3-[4-(5-фтор-1Н-индол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-пропил}-тетрагидропирроло[1,2-

с]пиримидин-1,3-диона;

2-[2-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-илметил)-циклогексилметил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-[2-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-илметил)-циклогексилметил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалата;

2-{2-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-илметил]-циклогексилметил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{2-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-илметил]-циклогексилметил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалата;

7-[2-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-илметил)-циклогексилметил]-тетрагидропиримидо[6,1-с][1,4]оксазин-6,8-диона;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-диона;

7-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-гексагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-диона;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6,8-диоксо-октагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота метилового эфира;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-6,8-диоксо-октагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота метиловый эфир фумарата;

7-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-6,8-диоксо-октагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота метилового эфира;

7-{4-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-6,8-диоксо-октагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота метиловый эфир фумарата;

2-Ацетил-7-[4-(4-бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-диона;

2-Ацетил-7-[4-(4-бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-гексагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-дион фумарата;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-2-изопропил-гексагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-диона;

7-[4-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-бутил]-2-изопропил-гексагидро-пиразино[1,2-с]пиримидин-6,8-дион фумарата;

2-{4-[4-(Бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона;

2-{4-[4-(Бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-бутил}-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалата;

2-[3-(4-Бензо[d]изоксазол-3-ил-пиперидин-1-ил)-пропил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-диона; и

2-[3-(4-Бензо[d]изоксазол-3-ил-пиперидин-1-ил)-пропил]-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин-1,3-дион оксалата.

3. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) или его

изотопную форму, стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль по п. 1 или 2, и фармацевтически приемлемые эксципиенты.

4. Фармацевтическая композиция по п. 3 для применения при лечении расстройства или состояния центральной нервной системы, выбранного из тревожных расстройств, возбуждения, агрессии, пограничного расстройства личности, шизофрении, эмоционального расстройства, психотических расстройств, расстройств настроения, биполярного расстройства I типа, биполярного расстройства II типа, делирия, истерии, диссоциативного расстройства, расстройства сна, ангедонии, невропсихиатрических симптомов, связанных с деменцией, амнестических расстройств, когнитивных расстройств, когнитивного дефицита, связанного с шизофренией, двигательных расстройств, депрессивных расстройств, лекарственной зависимости, привыкания к лекарственным средствам, расстройства аутистического спектра, синдрома Туретта и/или синдрома дефицита внимания/гиперактивности.

5. Способ лечения или профилактики расстройства или состояния центральной нервной системы, выбранного из тревожных расстройств, возбуждения, агрессии, пограничного расстройства личности, шизофрении, эмоционального расстройства, психотических расстройств, расстройств настроения, биполярного расстройства I типа, биполярного расстройства II типа, делирия, истерии, диссоциативного расстройства, расстройства сна, ангедонии, невропсихиатрических симптомов, связанных с деменцией, амнестических расстройств, когнитивных расстройств, когнитивного дефицита, связанного с шизофренией, двигательных расстройств, депрессивных расстройств, лекарственной зависимости, привыкания к лекарственным средствам, расстройства аутистического спектра синдрома Туретта и/или синдрома дефицита внимания/гиперактивности, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его изотопной формы, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по п. 1 или 2.

6. Применение соединения формулы (I) или его изотопной формы, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по п.1 или 2 для получения лекарственного средства для лечения расстройства или состояния центральной нервной системы, выбранных из группы, состоящей из тревожных расстройств, возбуждения, агрессии, пограничного расстройства личности, шизофрении, эмоционального расстройства, психотических расстройств, расстройств настроения, биполярного расстройства I типа, биполярного расстройства II типа, делирия, истерии, диссоциативного расстройства, расстройства сна, ангедонии, невропсихиатрических симптомов, связанных с деменцией, амнестических расстройств, когнитивных расстройств, когнитивного дефицита, связанного с шизофренией, двигательных расстройств, депрессивных расстройств, лекарственной зависимости, привыкания к лекарственным средствам, расстройства аутистического спектра, синдрома Туретта и/или синдрома дефицита внимания/гиперактивности.

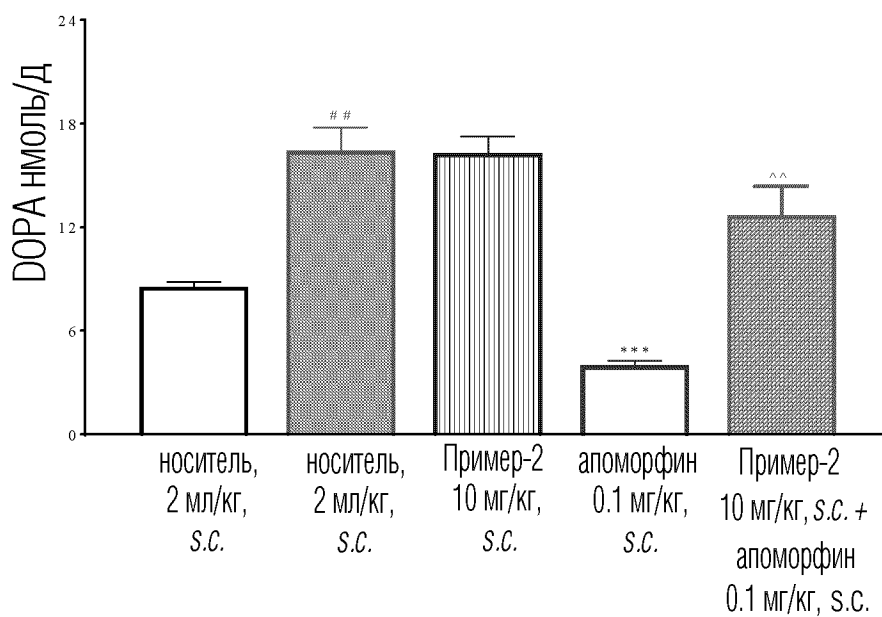
7. Соединение формулы (I) или его изотопная форма, стереоизомер или

фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2 для применения в лечении расстройства или состояния центральной нервной системы, выбранных из тревожных расстройств, возбуждения, агрессии, пограничного расстройства личности, шизофрении, эмоционального расстройства, психотических расстройств, расстройств настроения, биполярного расстройства I типа, биполярного расстройства II типа, делирия, истерии, диссоциативного расстройства, расстройства сна, ангедонии, невропсихиатрических симптомов, связанных с деменцией, амнестических расстройств, когнитивных расстройств, когнитивного дефицита, связанного с шизофренией, двигательных расстройств, депрессивных расстройств, лекарственной зависимости, привыкания к лекарственным средствам, расстройства аутистического спектра, синдрома Туретта и/или синдрома дефицита внимания/гиперактивности.

По доверенности

1/3

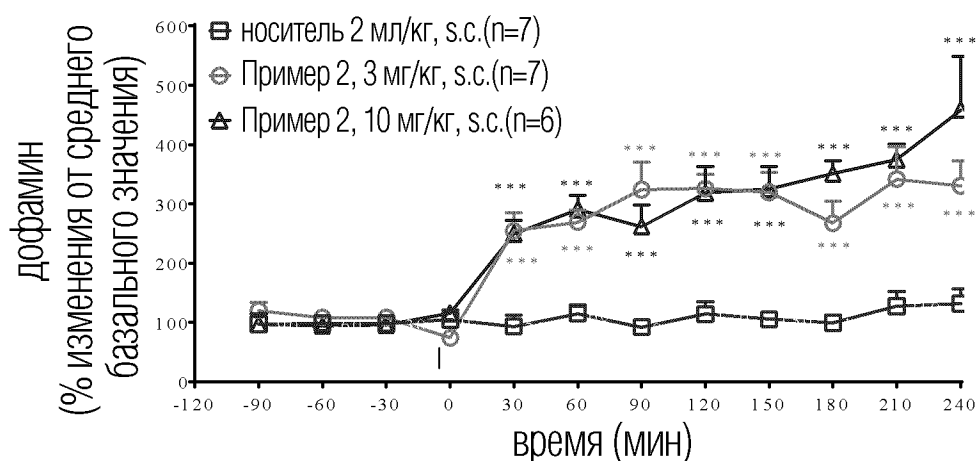
ФИГ. 1



Резерпин 5 мг/кг, s.c.

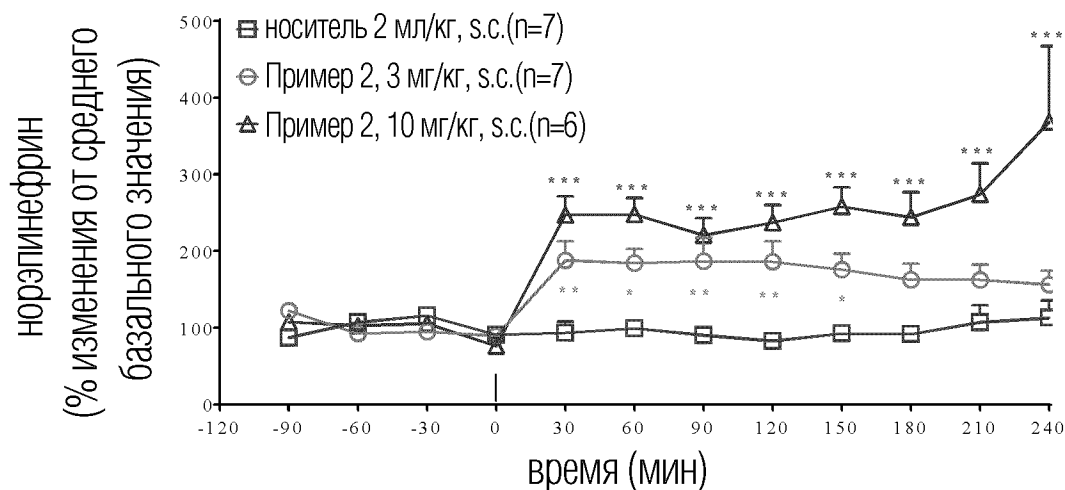
Значения выражены как среднее \pm SEM (n=4/ группа). ##p<0.001 vs только носитель, ***p<0.001 Vs Резерпин, ^^p<0.01 vs апоморфин.

ФИГ. 2



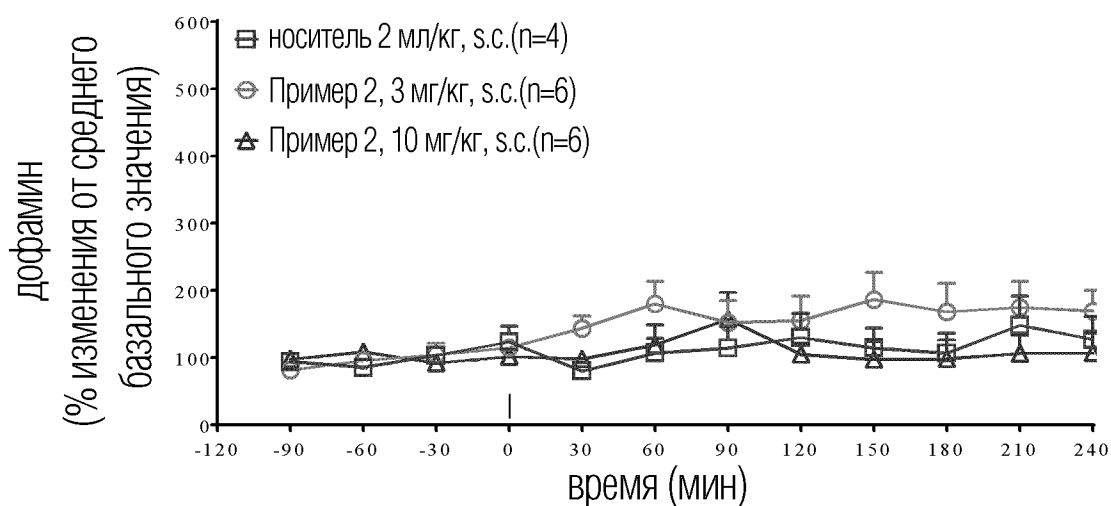
Значения выражены как среднее \pm SEM. ***p < 0.001 vs носитель (апостериорный критерий Бонферрони).

ФИГ. 3



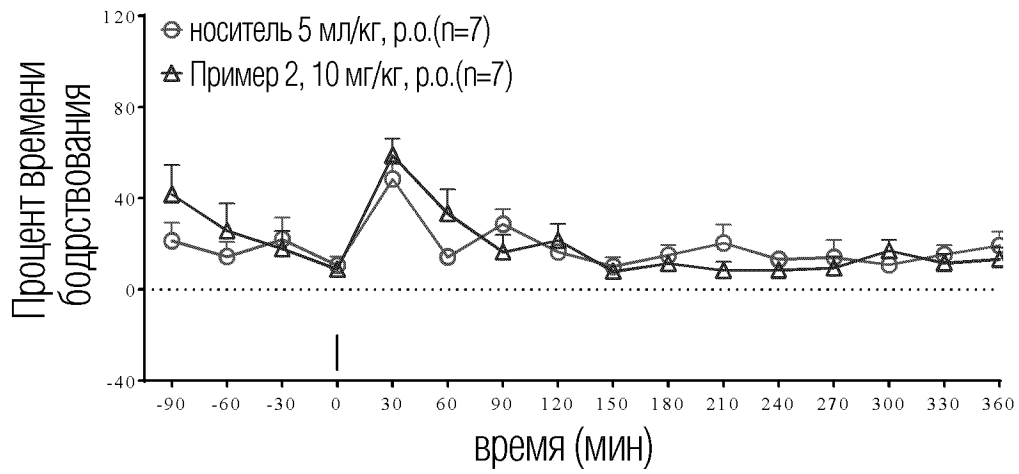
Значения выражены как среднее \pm SEM. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs носитель (апостериорный критерий Бонферрони).

ФИГ. 4



Значения выражены как среднее \pm SEM.

ФИГ. 5



Значения выражены как среднее \pm SEM.