

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491957 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.10.07

(22) Дата подачи заявки
2023.01.27

(51) Int. Cl. C07D 417/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ БЕНЗОИЗОТИАЗОЛА И БЕНЗОИЗОКСАЗОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

(31) 202241004969

(32) 2022.01.29

(33) IN

(86) PCT/IB2023/050711

(87) WO 2023/144764 2023.08.03

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

(72) Изобретатель:

Нироджи Рамакришна, Схинде Анил
Карбхари, Мохаммед Абдул Рашид,
Боджджа Кумар, Бадандже Раджеш
Кумар, Субраманиан Рамкумар,
Джаяраджан Прадип, Бенаде Виджай,
Джастии Венкатесварлу (IN)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к замещенным гетероциклическим соединениям, представленным общей формулой (I), или их изотопным формам, стереоизомерам или их фармацевтически приемлемым солям. В настоящем изобретении также описан способ получения таких соединений, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и их применение в лечении расстройств центральной нервной системы.

A1

202491957

202491957

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581822EA/019

СОЕДИНЕНИЯ БЕНЗОИЗОТИАЗОЛА И БЕНЗОИЗОКСАЗОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к замещенным гетероциклическим соединениям, представленным общей формулой (I), или их изотопным формам, стереоизомерам или их фармацевтически приемлемым солям. В настоящем изобретении также описан способ получения таких соединений, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и их применение в лечении заболеваний или расстройств центральной нервной системы.

Уровень техники изобретения

Несмотря на большое количество различных антипсихотических препаратов, имеющих в продаже, психические расстройства, такие как шизофрения и психоз, остаются сложными и трудно поддающимися лечению заболеваниями. В клинической практике неоднородность индивидуальной реакции пациентов с точки зрения как эффективности, так и переносимости различных препаратов порой поражает. Это приводит к распространенной практике смены лекарств, одного за другим, чтобы найти наиболее подходящий и обеспечить максимальную приверженность лечению.

Типичные антипсихотики первого поколения, такие как галоперидол (антагонисты дофаминовых рецепторов D_2 полосатого тела), весьма полезны для контроля позитивных симптомов, но они не обеспечивают последовательного ответа на долгосрочную эффективность в отношении негативных симптомов и когнитивных нарушений и вызывают экстрапирамидные побочные эффекты (EPS), которые практически сводят на нет терапевтические результаты. Второе поколение атипичных антипсихотиков во главе с клозапином обеспечивает более широкий спектр терапевтических результатов, будучи эффективным как в отношении позитивных, так и негативных симптомов и вызывая меньше экстрапирамидных побочных эффектов. Оказалось, что эти новые средства повышают риск развития метаболического синдрома, включая диабет, увеличение массы тела и гиперлипидемию.

Атипичные антипсихотики, такие как илоперидон, зипрасидон, рисперидон и палиперидон, обеспечивают антипсихотическую эффективность с меньшим риском EPS, чем типичные антипсихотики, однако эти лекарственные средства, по-видимому, связаны с различной степенью метаболических побочных эффектов, таких как увеличение массы тела, нарушение метаболизма глюкозы, дислипидемия и в некоторых случаях с более серьезными заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания (*Molecular Psychiatry* (2008) 13, 27-35; *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Apr; 28(2 Suppl 1): S20-8).

В WO2020156312 раскрыты соединения, обладающие агонистической активностью в отношении рецептора D_3 и ингибирующей активностью в отношении рецептора 5-HT_{2A}.

В WO2003074518 раскрыты производные тиазола формулы (I) в качестве лигандов

рецепторов D₂ и 5-HT_{1A}, в частности агонистов рецепторов D₂ и 5-HT_{1A}.

В US6242448B1 раскрыты производные 4-(арилпиперазин-1-ил)оксазола, которые являются агонистами и антагонистами подтипа рецепторов 5HT_{1A}.

В US5958923 раскрыты соединения тиазола и тиadiaзола, которые являются селективными лигандами дофамина рецептора D₃ и имеют низкое сродство к рецептору D₂.

В US6090807 раскрыты гетероциклические соединения, которые являются селективными лигандами дофамина рецептора D₃ и имеют низкое сродство к рецептору D₂.

В WO2007026959 раскрыто новое соединение, обладающее частичной агонистической активностью в отношении дофамина рецептора D₂, антагонистической активностью в отношении рецептора серотонина 5-HT_{2A} и антагонистической активностью в отношении рецептора адреналина α₁, а также обладающее ингибирующим эффектом захвата серотонина.

В WO2012130183 раскрыты производные [1,3,4]оксадиазола, которые имеют более высокое сродство к рецепторам дофамина D₂, D₃, 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A}, для лечения психоневроза.

В JPH07258252 раскрыты соединения тиазола, обладающие аффинностью связывания с рецептором дофамина D₂, серотониновым рецептором 5-HT₂ и адренергическим рецептором α₁.

В EP0512755A2 раскрыты соединения, которые селективно связываются с рецепторами типа 5-HT_{1A} в гораздо большей степени, чем с рецепторами α₁ и D₂. Эти соединения могут проявлять антагонистическую активность в отношении рецептора 5-HT_{1A}.

В WO2004041793 раскрыты производные фенилалкил и пиридилалкилпиперазина, обладающие активностью антагониста дофамина рецептора D₂ и серотонинового рецептора 5-HT_{2A}.

В WO2002066469 раскрыты новые производные гетероциклических амидов в качестве модуляторов дофамина рецептора D₃ для лечения расстройств центральной нервной системы.

В WO2001017993 раскрыты производные алкилпиперидинилбензо[d]изоксазола, которые оказывают действие на центральную нервную систему и обладают преимущественно психотропной активностью.

В WO94/27996A1 раскрыты производные 1,2,5-тиadiaзола, которые обладают высоким сродством к 5-HT₂, дофаминовым D₁ и D₂ рецепторам или их комбинации, полезные для лечения заболеваний центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы и/или желудочно-кишечного тракта.

В WO97/47302 раскрыты тетрагидропиперидинил- и пиперидинил-индолы и бензотиазолы, ингибирующие обратный захват серотонина у млекопитающих.

В WO97/40038 раскрыты производные пиперидина и пирролидина, действующие

как антагонисты рецептора 5-HT_{1A} и проявляющие ингибирующее действие на обратный захват 5-НТ.

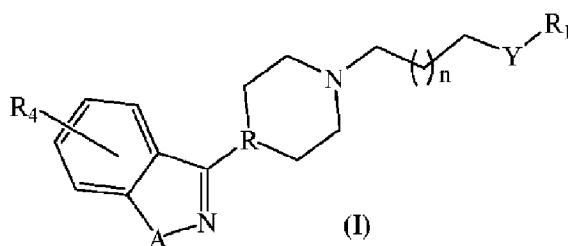
Xu *et al* описывают соединения пиридинкарбоксамидов как мощные мультирецепторные антипсихотики. Эти соединения обладают хорошей активностью в отношении дофаминовых D₂, серотониновых 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} рецепторов и проявляют низкую активность в отношении α_{1A}, Н₁ и 5-HT_{2C} рецепторов (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 28 (2018) 606-611).

Хотя в уровне техники известны типичные и атипичные антипсихотические средства, действующие на одну или несколько мишеней, они ассоциируются с побочными эффектами, такими как EPS, дислипидемия, увеличение массы тела, диабет и удлинение интервала QT, без или с ограниченным эффектом на негативные симптомы и когнитивную дисфункцию. Кроме того, у пациентов наблюдается высокий уровень несоблюдения режима лечения, в основном из-за побочных эффектов, таких как двигательные расстройства, метаболические и кардиометаболические побочные эффекты. Плохое выздоровление и рецидив симптомов связаны с плохой ответной реакцией на лечение (*Aust N Z J Psychiatry* 50(5) 410-472). Следовательно, существует необходимость в разработке новых антипсихотиков с уменьшенными побочными эффектами и улучшенной переносимостью и безопасностью по сравнению с известными типичными и атипичными антипсихотиками.

Настоящее изобретение раскрывает соединения, нацеленные на агонизм рецептора 5-HT_{1A} в дополнение к частичной агонистической активности в отношении дофаминового D₂ и антагонистической активности в отношении серотонинового рецептора 5-HT_{2A}, поскольку агонизм рецептора 5-HT_{1A} может улучшить негативные симптомы и когнитивные нарушения у пациентов, а также может косвенно улучшить позитивные симптомы и облегчить EPS.

Сущность изобретения

В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I),



или его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли, где

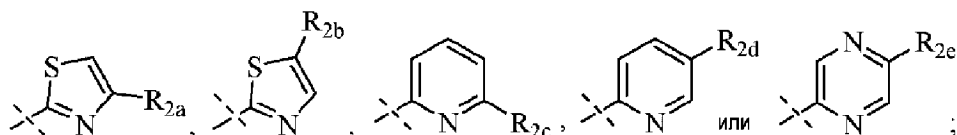
A представляет собой O или S;

R представляет собой N или CH;

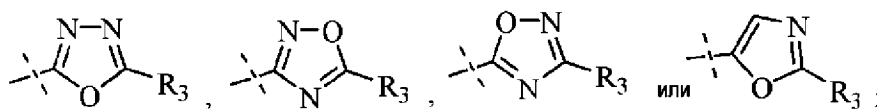
Y выбран из -CH₂-, -O-, NH или -N(C₁₋₄ алкил)-;

n представляет собой целое число от 0 до 2;

R₁ выбран из:



где R_{2a}, R_{2b}, R_{2c}, R_{2d} и R_{2e} каждый независимо выбран из:



“-----” представляет собой точку присоединения;

R₃ в каждом случае независимо выбран из водорода, -(C₁₋₄)алкила или -(C₃₋₆)циклоалкила; и

R₄ выбран из водорода, галогена, -(C₁₋₄)алкила, -(C₃₋₆)циклоалкила или гидроксид-(C₁₋₄)алкила.

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 способу лечения заболевания или расстройства, выбранного из шизофрении, психоза, биполярного расстройства, расстройств настроения, депрессии, тревожности, расстройств сна, сексуальных расстройств, симптомов при воздержании от наркотической зависимости, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, нейропсихиатрических расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции и сосудистой деменции, 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 заболевания или расстройства, выбранного из шизофрении, психоза, биполярного расстройства, расстройств настроения, депрессии, тревожности, расстройств сна, сексуальных расстройств, симптомов при воздержании от наркотической зависимости, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, нейропсихиатрических расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции, и сосудистой деменции.

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 заболевания или расстройства, выбранного из шизофрении, психоза, биполярного расстройства, расстройств настроения, депрессии, тревожности, расстройств сна, сексуальных расстройств, симптомов при

воздержании от наркотической зависимости, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, нейропсихиатрических расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции и сосудистой деменции.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), или его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве частичного агониста рецептора дофамина D₂, антагониста рецептора 5-гидрокситриптамина 2A и частичного агониста рецептора 5-гидрокситриптамина 1A.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений формулы (I), или его изотопной формы, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемые эксципиенты или носители.

Краткое описание графических материалов

Фигура 1: Эффект примера 2 на гиперлокомоцию, вызванную амфетамином

Фигура 2: Эффект примера 2 в анализе с вращающимся стержнем

Фигура 3: Эффект примера 2 на 3-PPP и резерпин-индуцированные уровни ДОФА в стриатуме

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

Термин “-(C₁₋₄)алкил”, используемый в настоящем документе, относится к алифатическому углеводороду с разветвленной или прямой цепью, содержащему от одного до четырех атомов углерода. Примеры -(C₁₋₄)алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

Термин “-(C₃₋₆)циклоалкил”, используемый в настоящем документе, относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему от трех до шести атомов углерода. Примеры -(C₃₋₆)циклоалкильной группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин “гидрокси-(C₁₋₄)алкил”, используемый в настоящем документе, относится к -(C₁₋₄)алкилу, как определено выше, где один или более атомов водорода одного и того же или разных атомов углерода замещены гидроксильной группой. Примеры гидрокси-(C₁₋₄)алкильной группы включают гидроксиметил, гидроксиэтил, гидроксипропил и гидроксibuтил.

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), в котором один или более атомов соединения формулы (I)

замещены их соответствующими изотопами. Например, изотопы водорода включают ^2H (дейтерий) и ^3H (тритий).

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 одиночного стереоизомера, рацематов и/или смесей энантиомеров и/или диастереомеров. Предполагается, что все такие одиночные стереоизомеры, их рацематы и смеси входят в объем настоящего изобретения.

Термин «нейропсихиатрические расстройства» относится к гетерогенной группе некогнитивных симптомов и поведенческих нарушений, возникающих у пациентов с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, деменцией с тельцами Леви, лобно-височной деменцией и сосудистой деменцией. Нейропсихиатрические расстройства включают такие проявления, как возбуждение/агрессия, бред и/или галлюцинации, аберрантное двигательное поведение, аберрантная вокализация, тревога, экзальтация/эйфория, раздражительность, депрессия/дисфория, апатия, расторможенность, нарушение сна и ночного времени и изменение аппетита и пищевого поведения.

Фраза «фармацевтически приемлемая соль», используемая в настоящем документе, относится к соли активного соединения, т.е. соединения формулы (I), и ее получают путем реакции с соответствующей кислотой или производным кислоты, в зависимости от конкретных заместителей, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем документе.

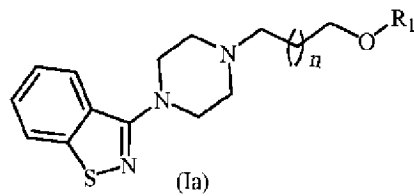
Фраза «терапевтически эффективное количество» определяется как количество соединения по настоящему изобретению, которое (i) лечит конкретное заболевание, состояние или расстройство (ii) устраняет один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства (iii) задерживает появление одного или более 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 таких животных, как мыши, крысы, собаки, кролики, свиньи, обезьяны, лошади, голуби, *Xenopus laevis*, данио-рерио, морские свинки и человека. Более предпочтительно пациент представляет собой человека.

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),



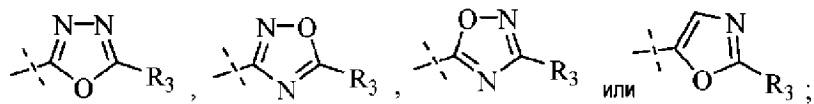
или его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли, где:

n представляет собой целое число от 0 до 2;

R₁ выбран из:



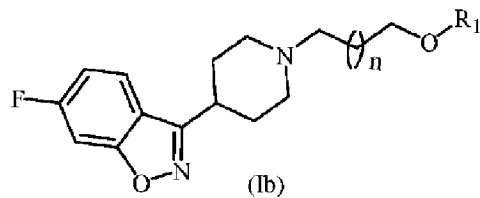
где R_{2a}, R_{2b}, R_{2c}, R_{2d} и R_{2e} каждый независимо выбран из:



“-----” представляет собой точку присоединения; и

R₃ в каждом случае независимо выбран из водорода, -(C₁₋₄)алкила или -(C₃₋₆)циклоалкила.

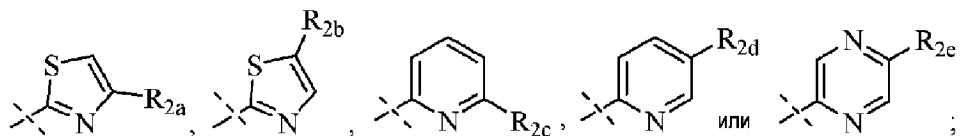
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ib), полученному из соединения формулы (I),



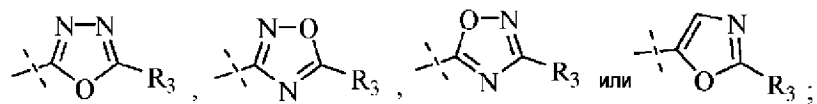
или его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли, где:

n представляет собой целое число от 0 до 2;

R₁ выбран из:



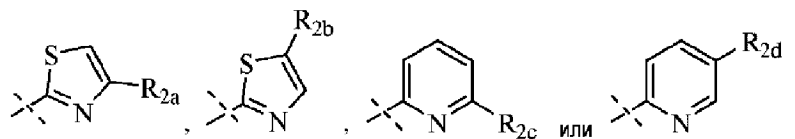
где R_{2a}, R_{2b}, R_{2c}, R_{2d} и R_{2e} каждый независимо выбран из:



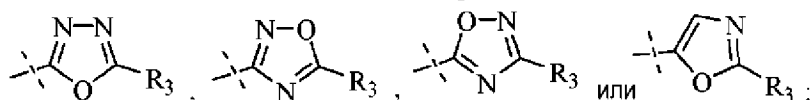
“-----” представляет собой точку присоединения; и

R_3 в каждом случае независимо выбран из водорода, $-(C_{1-4})$ алкила или $-(C_{3-6})$ циклоалкила.

В некоторых вариантах соединения формулы (1b), где R_1 выбран из:



где R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} и R_{2d} каждый независимо выбран из:



где R_3 в каждом случае независимо выбран из водорода или $-(C_{1-4})$ алкила.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы, состоящей из:

3-(4-{3-[4-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазола;

3-(4-{2-[4-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-этил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазола;

3-(4-{3-[4-(5-циклопропил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазола;

3-(4-{3-[5-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазола;

3-(4-{3-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазола;

3-(4-{3-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазола;

3-{4-[3-(4-оксазол-5-ил-тиазол-2-илокси)-пропил]-пиперазин-1-ил}-бензо[d]изотиазола;

3-(4-{3-[6-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазола;

3-(4-{3-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазола;

3-(4-{3-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиазин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазола;

3-{4-[3-(5-оксазол-5-ил-пиридин-2-илокси)-пропил]-пиперазин-1-ил}-бензо[d]изотиазола;

6-фтор-3-(1-{3-[4-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперидин-4-ил)-бензо[d]изоксазола;

6-фтор-3-(1-{3-[5-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперидин-4-ил)-бензо[d]изоксазола;

6-фтор-3-(1-{3-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-

пиперидин-4-ил)-бензо[d]изоксазола;

6-фтор-3-(1-{3-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперидин-4-ил)-бензо[d]изоксазола;

6-фтор-3-{1-[3-(4-оксазол-5-ил-тиазол-2-илокси)-пропил]-пиперидин-4-ил}-бензо[d]изоксазола;

6-фтор-3-{1-[3-(5-оксазол-5-ил-пиридин-2-илокси)-пропил]-пиперидин-4-ил}-бензо[d]изоксазола;

3-(4-{3-[6-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазола;

3-(4-{3-[6-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазола;

3-{4-[3-(4-[1,2,4]оксадиазол-3-ил-тиазол-2-илокси)-пропил]-пиперазин-1-ил}-бензо[d]изотиазола; и

3-{4-[3-(6-[1,2,4]оксадиазол-3-ил-пиридин-2-илокси)-пропил]-пиперазин-1-ил}-бензо[d]изотиазола.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы, состоящей из:

3-(4-{3-[4-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалата;

3-(4-{2-[4-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-этил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалата;

3-(4-{3-[4-(5-циклопропил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалата;

3-(4-{3-[5-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалата;

3-(4-{3-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалата;

3-(4-{3-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалата;

3-{4-[3-(4-оксазол-5-ил-тиазол-2-илокси)-пропил]-пиперазин-1-ил}-бензо[d]изотиазол оксалата;

3-(4-{3-[6-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалата;

3-(4-{3-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалата;

3-(4-{3-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиразин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалата;

3-{4-[3-(5-оксазол-5-ил-пиридин-2-илокси)-пропил]-пиперазин-1-ил}-бензо[d]изотиазол оксалата;

6-фтор-3-(1-{3-[4-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-

пиперидин-4-ил)-бензо[d]изоксазол оксалата;

6-фтор-3-(1-{3-[5-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперидин-4-ил)-бензо[d]изоксазол оксалата;

6-фтор-3-(1-{3-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперидин-4-ил)-бензо[d]изоксазол оксалата;

6-фтор-3-(1-{3-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперидин-4-ил)-бензо[d]изоксазол оксалата;

6-фтор-3-{1-[3-(4-оксазол-5-ил-тиазол-2-илокси)-пропил]-пиперидин-4-ил}-бензо[d]изоксазол оксалата;

6-фтор-3-{1-[3-(5-оксазол-5-ил-пиридин-2-илокси)-пропил]-пиперидин-4-ил}-бензо[d]изоксазол оксалата;

3-(4-{3-[6-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалата;

3-(4-{3-[6-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалата;

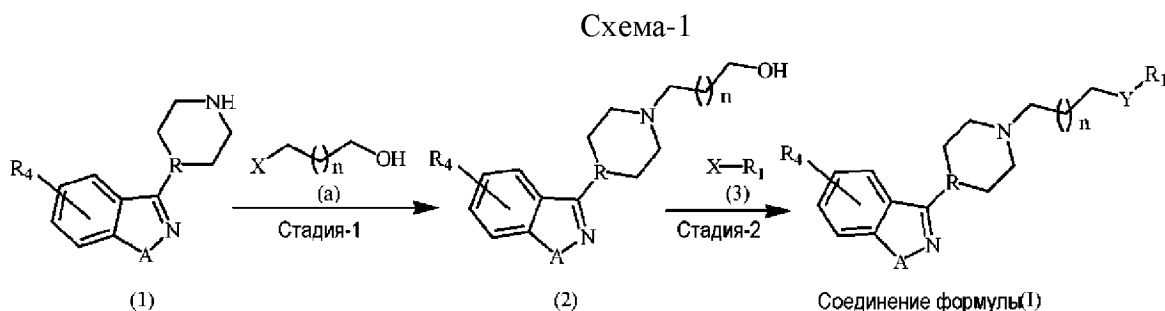
3-{4-[3-(4-[1,2,4]оксадиазол-3-ил-тиазол-2-илокси)-пропил]-пиперазин-1-ил}-бензо[d]изотиазол оксалата; и

3-{4-[3-(6-[1,2,4]оксадиазол-3-ил-пиридин-2-илокси)-пропил]-пиперазин-1-ил}-бензо[d]изотиазол оксалата.

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

Экспериментальная процедура:

На схеме-1 показан общий способ получения соединения формулы (I), где X представляет собой галоген, Y представляет собой O, и A, R, R₁, R₄ и n имеют значения, как определено в первом аспекте.



Стадия-1: Получение соединения формулы (2)

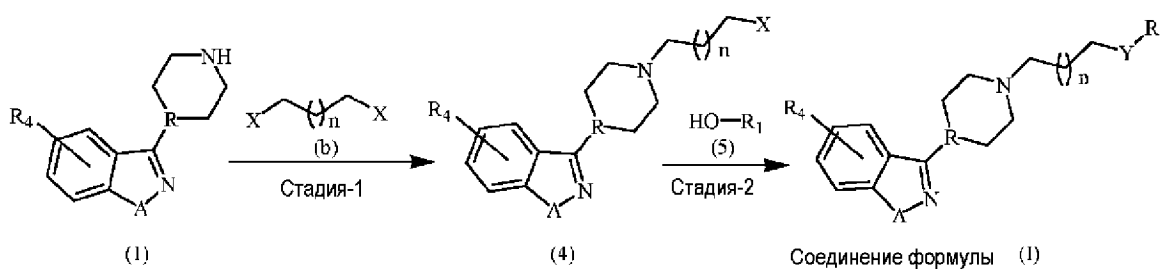
Соединение формулы (2) получали путем взаимодействия соединения формулы (1) с соединением формулы (a) с использованием основания, такого как K₂CO₃, CS₂CO₃ или Na₂CO₃, в присутствии растворителя, выбранного из ацетонитрила, THF или DMF, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 80°C в течение периода от 2 до 16 часов, предпочтительно в течение периода 6 часов.

Стадия-2: Получение соединения формулы (I)

Соединение формулы (I) получали путем взаимодействия соединения формулы (2) с соединением формулы (3) с использованием основания, такого как гидрид натрия, гидрид калия, трет-бутоксид калия или трет-бутоксид натрия, в растворителе, выбранном из THF, DMF, DMSO, диэтилового эфира или 1,4-диоксана, при температуре в диапазоне от 0°C до температуры кипения с обратным холодильником в течение периода от 2 до 16 часов, предпочтительно в течение периода 6 часов.

На схеме-2 показан общий способ получения соединения формулы (I), где X представляет собой галоген, Y представляет собой O, и A, R, R₁, R₄ и n имеют значения, как определено в первом аспекте.

Схема-2



Стадия-1: Получение соединения формулы (4)

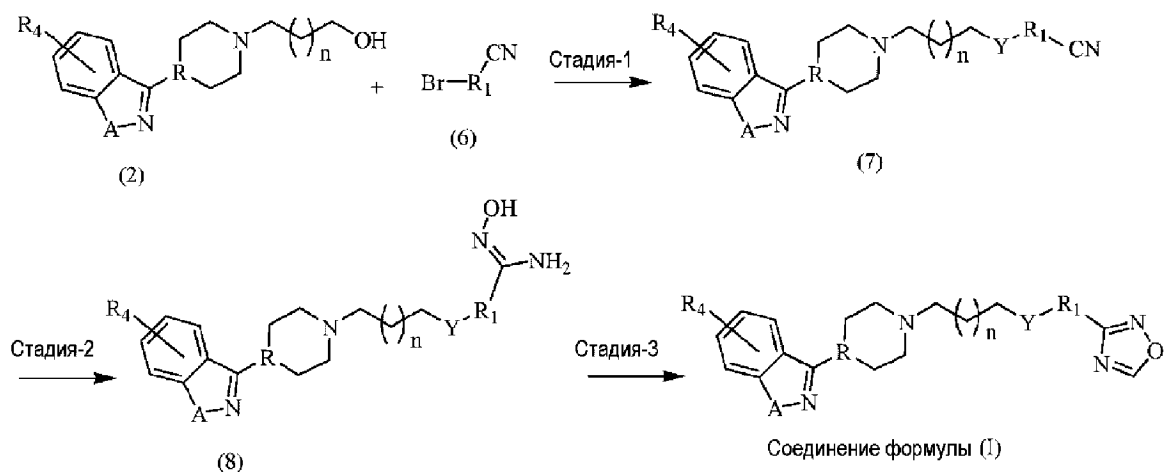
Соединение формулы (4) получали путем взаимодействия соединения формулы (1) с соединением формулы (b) в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , CS_2CO_3 , Na_2CO_3 , KOH или NaOH, и растворителей, выбранных из THF, 1,4-диоксана, дихлорметана, 1,2-дихлорэтана, ацетонитрила, H_2O или одной или двух комбинаций вышеуказанных растворителей, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 90°C, предпочтительно при комнатной температуре в течение периода 2-16 ч.

Стадия-2: Получение соединения формулы (I)

Соединение формулы (I) получали путем взаимодействия соединения формулы (4) с соединением формулы (5) с использованием основания, такого как гидрид натрия, гидрид калия или трет-бутоксид натрия, в растворителе, выбранном из THF, DMF, DMSO, диэтилового эфира или 1,4-диоксана, при температуре в диапазоне от 0°C до температуры кипения с обратным холодильником в течение периода 2-16 часов, предпочтительно в течение периода 6 часов.

На схеме-3 показан общий способ получения соединения формулы (I), где атом водорода R₁ замещен на [1,2,4]оксадиазол, Y представляет собой O, и A, R, R₁, R₄ и n имеют значения, как определено в первом аспекте.

Схема-3



Стадия-1: Получение соединения формулы (7)

Соединение формулы (7) получали путем взаимодействия соединения формулы (2) с соединением формулы (6) с использованием основания, такого как K_2CO_3 , CS_2CO_3 , Na_2CO_3 , KOH или NaOH , и растворителей, выбранных из THF, 1,4-диоксана, дихлорметана, 1,2-дихлорэтана, ацетонитрила, H_2O или одной или двух комбинаций вышеуказанных растворителей, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 90°C , предпочтительно при комнатной температуре в течение периода 2-16 часов, предпочтительно в течение периода 6 часов.

Стадия-2: Получение соединения формулы (8)

Соединение формулы (8) получали путем взаимодействия соединения формулы (7) с гидрохлоридом гидроксилamina с использованием основания, такого как K_2CO_3 или CS_2CO_3 , в растворителе, выбранном из этанола, метанола или изопропанола, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 85°C в течение периода 2-12 ч, предпочтительно в течение периода 4 ч.

Стадия-3: Получение соединения формулы (I)

Соединение формулы (I), где атом водорода R_1 замещен [1,2,4]-оксадиазолом, получали путем взаимодействия соединения формулы (8) с триэтилортоформиатом с использованием основания, такого как K_2CO_3 или CS_2CO_3 , в растворителе, таком как метанол, этанол или изопропанол, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 85°C в течение периода 2-12 ч, предпочтительно в течение периода 4 ч.

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, 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 более традиционными способами, представленными ниже:

a. Один или более реагентов могут быть использованы в их оптически активной форме.

b. Оптически чистый катализатор или хиральные лиганды вместе с металлическим катализатором могут быть использованы в процессе восстановления. Металлический катализатор может представлять собой родий, рутений, индий и тому подобное. Хиральные лиганды могут быть предпочтительно хиральными фосфинами.

c. Смесь стереоизомеров можно разделить обычными способами, такими как образование диастереомерных солей с хиральными кислотами, хиральными аминами, 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, тартрат, малеат и сукцинат.

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

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть составлены обычным способом с использованием одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. Фармацевтически приемлемыми эксципиентами являются разбавители, разрыхлители, связующие вещества, скользящие вещества, регуляторы сыпучести, полимеры, вещества для покрытия, растворители, соразтворители, консерванты, смачивающие агенты, загустители, противовспенивающие агенты, подсластители, ароматизаторы, антиоксиданты, красители, солюбилизаторы, пластификаторы, диспергаторы и тому подобное. Эксципиенты выбраны из

микросталлической целлюлозы, маннита, лактозы, прежелатинизированного крахмала, натрия крахмалгликолята, кукурузного крахмала или его производных, повидона, кросповидона, стеарата кальция, глицерилмоностеарата, глицерилпальмитостеарата, талька, коллоидного диоксида кремния, стеарата магния, лаурилсульфата натрия, стеарилфумарата натрия, стеарата цинка, стеариновой кислоты, гидрогенизированного растительного масла, гуммиарабика, магнезии, глюкозы, жиров, восков, природных или отвержденных масел, воды, физиологического раствора хлорида натрия, спиртов, например, этанола, пропанола или глицерина, растворов сахара, таких как растворы глюкозы или растворы маннита и тому подобное или смеси различных эксципиентов.

В другом 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 другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит 1-90%, 5-75% или 10-60% масс. соединений настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемых солей. Количество соединений или их фармацевтически приемлемых солей 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.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его изотопную форму, стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемые эксципиенты, для применения при лечении заболевания или расстройства, выбранного из шизофрении, психоза, биполярного расстройства, расстройств настроения, депрессии, тревожности, расстройств сна, сексуальных расстройств, симптомов при воздержании от наркотической зависимости, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, нейропсихиатрических расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции и сосудистой деменции.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства, выбранного из шизофрении, психоза, биполярного расстройства, расстройств настроения, депрессии, тревожности, расстройств сна, сексуальных расстройств, симптомов при воздержании от наркотической зависимости, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, нейропсихиатрических расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции и сосудистой деменции, включающему стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его изотопной формы, стереоизомера или фармацевтически приемлемой

соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении заболевания или расстройства, выбранного из шизофрении, психоза, биполярного расстройства, расстройств настроения, депрессии, тревожности, расстройств сна, сексуальных расстройств, симптомов при воздержании от наркотической зависимости, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, нейропсихиатрических расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции и сосудистой деменции.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его изотопной формы, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, выбранного из шизофрении, психоза, биполярного расстройства, расстройств настроения, депрессии, тревожности, расстройств сна, сексуальных расстройств, симптомов при воздержании от наркотической зависимости, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, нейропсихиатрических расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции и сосудистой деменции.

Доза активных соединений по изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как возраст и масса пациента, природа и тяжесть заболевания, подлежащего лечению, и других подобных факторов. Следовательно, любые ссылки относительно терапевтически эффективного количества соединений формулы (I), или их изотопа, 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

C_{max} : Максимальная концентрация

CaCl₂ : Хлорид кальция

CDCl₃ : Дейтерированный хлороформ

CHCl₃ : Хлороформ

ДОФА : Дигидроксифенилаланин

DCM : Дихлорметан

DMF : N,N-диметилформамид

DMSO : Диметилсульфоксид

EC₅₀ : полумаксимальная эффективная концентрация

EDTA : Этилендиаминтетрауксусная кислота

EtOAc : Этилацетат

EtOH : Этанол

г : Граммы

ч : час (часы)

H₂O : вода

и.п. : интраперитонеальный

K₂CO₃ : Карбонат калия

KCl : Хлорид калия

KOH : Гидроксид калия

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

мл : Миллилитр

ммоль : Миллимоль

мин : минута(минуты)

MeOH : Метанол

MgSO₄ : Сульфат магния

NaH : Гидрид натрия

NaCl : Хлорид натрия

NaHCO₃ : Бикарбонат натрия

Na₂SO₄ : Сульфат натрия

NH₄OH : Гидроксид аммония

п.о. : перорально

POCl₃ : Фосфорилхлорид

Комн.тем.: Комнатная температура (25°C - 30 °C)

SERT : Транспортёр обратного захвата серотонина

THF : Тетрагидрофуран

TosMIC : Толуолсульфонилметил изоцианид

t_{1/2} : Период полувыведения

ПРИМЕРЫ

Соединения по настоящему изобретению получали в соответствии со следующими экспериментальными процедурами с использованием соответствующих материалов и условий. Следующие примеры приведены только в качестве иллюстрации, но не ограничивают объем настоящего изобретения.

Получение промежуточных соединений:

Промежуточное соединение-1a: 3-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-пропан-1-ол

К перемешиваемой суспензии 3-пиперазин-1-ил-бензо[d]изотиазола (10 г, 45,6 ммоль), K₂CO₃ (18,9 г, 137 ммоль) и ацетонитрила (100 мл) добавляли 1-бром-3-пропанол (19 г, 137 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70-80°C в течение 6 ч. Охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и выдерживали при перемешивании в течение 30 мин, в течение которых выпадало твердое вещество.

Твердое вещество отфильтровывали, промывали н-гексаном и сушили под вакуумом с получением промежуточного соединения-1a. Выход: 10,13 г; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,59-1,66 (м, 2H), 2,41-2,42 (м, 2H), 2,50-2,59 (м, 4H), 3,40-3,48 (м, 6H), 4,45 (уш.с, 1H), 7,41-7,45 (дд, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,53-7,57 (дд, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,03-8,06 (м, 2H); Масса (m/z): 278,1 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение-1b: 2-(4-Бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-этанол

Промежуточное соединение-1b получали взаимодействием 3-пиперазин-1-ил-бензо[d]изотиазола с 2-бром-этанолом, следуя аналогичной процедуре, приведенной при получении промежуточного соединения-1a и с некоторыми некритичными изменениями. Выход: 9,04 г; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2,67-2,69 (м, 4H), 2,72-2,76 (м, 2H), 3,43-3,45 (м, 4H), 3,72-3,75 (м, 2H) 4,48 (уш.с, 1H), 7,15-7,45 (дд, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,53-7,57 (дд, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,03-8,06 (м, 2H); Масса (m/z): 264,3 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение-1c: 3-[4-(3-Хлор-пропил)-пиперазин-1-ил]-бензо[d]изотиазол

К перемешиваемой суспензии 3-пиперазин-1-ил-бензо[d]изотиазола (10 г, 45,6 ммоль), KOH (7,6 г, 137 ммоль) и THF:воды (1:1, 100 мл) добавляли 1-бром-3-хлорпропан (19,6 г, 137 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 15% EtOAc/петролейный эфир) с получением промежуточного соединения-1c. Выход: 9,68 г; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,91-1,94 (м, 2H), 2,48-2,50 (м, 2H), 2,58-2,60 (м, 4H), 3,43-3,45 (м, 4H), 3,68-3,72 (м, 2H), 7,41-7,45 (дд, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,53-7,57 (дд, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,03-8,06 (м, 2H); Масса (m/z): 296,2 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение-1d: 3-[4-(6-фтор-бензо[d]изоксазол-3-ил)-пиперидин-1-ил]-пропан-1-ол

Промежуточное соединение-1d получали из 6-фтор-3-пиперидин-4-ил-бензо[d]изоксазола, следуя аналогичной процедуре, приведенной при получении промежуточного соединения-1a и с некоторыми некритичными изменениями. Выход: 8,24 г; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,78-1,83 (м, 2H), 2,00-2,03 (м, 2H), 2,21-2,27 (м, 2H), 2,68-2,71 (м, 1H), 2,98-3,01 (м, 2H), 3,11-3,17 (м, 2H), 3,69-3,73 (м, 2H), 4,53-4,62 (м, 2H), 4,48 (уш.с, 1H), 7,21-7,26 (м, 1H), 7,45-7,47 (м, 1H), 7,79 (с, 1H); Масса (m/z): 279,2 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение-1e: 3-[1-(3-Хлор-пропил)-пиперидин-4-ил]-6-фтор-бензо[d]изоксазол

Промежуточное соединение-1e получали из 6-фтор-3-пиперидин-4-ил-бензо[d]изоксазола, следуя аналогичной процедуре, приведенной при получении промежуточного соединения-1c и с некоторыми некритичными изменениями. Выход: 7,9

г; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,78-1,83 (м, 2H), 2,00-2,03 (м, 2H), 2,21-2,27 (м, 2H), 2,68-2,71 (м, 1H), 2,98-3,01 (м, 2H), 3,11-3,17 (м, 2H), 3,69-3,73 (м, 2H), 4,53-4,62 (м, 2H), 7,21-7,26 (м, 1H), 7,45-7,47 (м, 1H), 7,79 (с, 1H); Масса (m/z): 297,2, 299,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение-2а: 3-(2-Бром-тиазол-4-ил)-5-метил-[1,2,4]оксадиазол

Стадия-а: Серную кислоту (14,27 г, 145,6 ммоль) медленно добавляли к перемешиваемой смеси 2-бромтиазол-4-карбоновой кислоты (10,0 г, 48,5 ммоль) и метанола (100 мл) при примерно 0°C и перемешивали далее при температуре кипения с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и выдерживали при перемешивании в течение 30 мин, в течение которых выпадало твердое вещество. Это твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением метил 2-бромтиазол-4-карбоксилата. Выход: 6,98 г; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 3,89 (с, 3H), 8,55 (с, 1H); Масса (m/z): 223,1, 225,1 (M+H)⁺.

Стадия-б: К перемешиваемой смеси метил-2-бромтиазол-4-карбоксилата (5,0 г, 22,5 ммоль) и EtOAc (25 мл) добавляли NH_4OH (25 мл) при комнатной температуре и перемешивали далее в течение 3 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме с получением 2-бромтиазол-4-карбоксамид в виде твердого вещества. Выход: 3,60 г; Масса (m/z): 208,2, 210,2 (M+H)⁺.

Стадия-с: К перемешиваемой смеси 2-бромтиазол-4-карбоксамид (3,5 г, 17 ммоль) и DMF (20 мл) по каплям добавляли POCl_3 (2,6 г, 17 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 . Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл x 3) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 15% EtOAc/петролейный эфир) с получением 2-бромтиазол-4-карбонитрила в виде твердого вещества. Выход: 2,2 г; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,72 (с, 1H).

Стадия-д: К перемешиваемой смеси 2-бромтиазол-4-карбонитрила (2,0 г, 10,6 ммоль), K_2CO_3 (2,95 г, 21,27 ммоль) и этанола (20 мл) добавляли гидросиламин гидрохлорид (1,5 г, 21,27 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 80-85°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали и разбавляли водой. Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме с получением 2-бром-N-гидрокси-тиазол-4-карбоксамидина в виде твердого вещества, который использовали как таковой для следующей стадии. Выход: 1,5 г.

Стадия-е: К перемешиваемой смеси 2-бром-N-гидрокси-тиазол-4-карбоксамидина (1,5 г, 6,8 ммоль) и метанола (7,5 мл) добавляли триэтилортоацетат (7,5 мл) при

комнатной температуре и перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали с получением маслянистой массы. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 15% EtOAc/петролейный эфир) с получением промежуточного соединения-2а в виде твердого вещества. Выход: 1,06 г; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 2,66 (с, 3H), 8,41 (с, 1H); Масса (m/z): 246,1, 248,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение-2b: 2-Хлор-5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин

6-Хлорникотинонитрил подвергали взаимодействию с гидросиламин гидрохлоридом в соответствии с процедурой, аналогичной процедуре, которая приведена на стадии-d получения промежуточного соединения-2а, с получением 6-хлор-*N*-гидрокси-никотинамида, который далее обрабатывали триэтилортоацетатом в соответствии с процедурой, аналогичной процедуре, которая приведена на стадии-е получения промежуточного соединения-2а, с получением промежуточного соединения 2b. Выход: 2,40 г; Масса (m/z): 196,1, 198,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение-2с: 2-Хлор-6-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин

6-Хлор-пиридин-2-карбонитрил подвергали взаимодействию с гидросиламин гидрохлоридом в соответствии с процедурой, аналогичной процедуре, которая приведена на стадии-d получения промежуточного соединения-2а, с получением 6-хлор-*N*-гидрокси-пиридин-2-карбоксамида, который далее обрабатывали триэтилортоформиатом в соответствии с процедурой, аналогичной процедуре, которая приведена на стадии-е получения промежуточного соединения-2а, с получением промежуточного соединения 2с. Выход: 2,60 г; Масса (m/z): 196,1, 198,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение-2d: 2-Хлор-5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиразин

5-Хлор-пиразин-2-карбонитрил подвергали взаимодействию с гидросиламин гидрохлоридом в соответствии с процедурой, аналогичной процедуре, которая приведена на стадии-d получения промежуточного соединения-2а с получением 5-хлор-*N*-гидрокси-пиразин-2-карбоксамида, который далее обрабатывали триэтилортоформиатом в соответствии с процедурой, аналогичной процедуре, которая приведена на стадии-е получения промежуточного соединения-2а, с получением промежуточного соединения 2d. Выход: 2,50 г; Масса (m/z): 197,1, 199,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение-2е: 5-(2-Бром-тиазол-4-ил)-оксазол

К перемешиваемой смеси 2-бромтиазол-4-карбальдегида (5 г, 26 ммоль), K₂CO₃ (7,2 г, 52 ммоль) и метанола (30 мл) порциями добавляли TosMIC (10 г, 52 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 15% EtOAc/петролейный эфир) с получением

промежуточного соединения-2e. Выход: 4,5 г; Масса (m/z): 231,2, 233,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение-2f: 2-Хлор-5-оксазол-5-ил-пиридин

6-Хлор-пиридин-3-карбальдегид подвергали реакции в соответствии с процедурой, аналогичной процедуре, которая приведена в получении промежуточного соединения-2e с некоторыми некритичными изменениями. Выход: 4,8 г; Масса (m/z): 181,3, 183,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение-2g: 2-(2-Бром-тиазол-4-ил)-5-метил-[1,3,4]оксадиазол

Стадия-а: К смеси 2-бромтиазол-4-карбоновой кислоты (5 г, 24,03 ммоль) и 1,4-диоксана (20 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (4,67 г, 28,8 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 30 мин при 50°C. Затем добавляли гидразин гидрат (1,44 г, 28,84 ммоль) при 50°C и перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 30% EtOAc/петролейный эфир) с получением 2-бромтиазол-4-карбоновой кислоты гидразида. Выход: 2,5 г; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,06 (уш.с, 2H), 7,26 (уш.с, 1H), 7,90 (с, 1H); Масса (m/z): 222,0, 224,1 (M+H)⁺.

Стадия-б: К смеси 2-бромтиазол-4-карбоновой кислоты гидразида (6,5 г, 29,27 ммоль), уксусной кислоты (7,9 г, 131,75 ммоль) и толуола (35 мл) добавляли оксихлорид фосфора (6,7 г, 43,91 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, разбавляли водой и нейтрализовали NH₄OH в ходе чего выпадали твердые частицы. Затем твердые частицы фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения-2g. Выход: 3 г; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2,62 (с, 3H), 8,10 (с, 1H); Масса (m/z): 246,1, 248,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение-2h: 2-(2-Бром-тиазол-4-ил)-5-циклопропил-[1,3,4]оксадиазол

Соединение стадии-а промежуточного соединения-2g подвергали взаимодействию с циклопропилкарбоновой кислотой и оксихлоридом фосфора в толуоле в условиях, аналогичных условиям, что указаны для получения стадии-б промежуточного соединения-2g, с получением промежуточного соединения 2h. Выход: 3,0 г; Масса (m/z): 272,3, 274,3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение-2i: 2-(2-Бром-тиазол-5-ил)-5-метил-[1,3,4]оксадиазол

2-Бромтиазол-5-карбоновую кислоту подвергали реакции, следуя аналогичной процедуре, описанной в стадии-а промежуточного соединения 2g, с получением 2-бромтиазол-5-карбоновой кислоты гидразида, который далее подвергали реакции, следуя аналогичной процедуре, описанной на стадии-б промежуточного соединения 2g, с получением промежуточного-соединения 2i. Выход: 3,2 г; Масса (m/z): 246,2, 248,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение-2j: 5-(2-Бром-тиазол-4-ил)-3-метил-[1,2,4]оксадиазол

Стадия-а: К смеси ацетонитрила (8 г, 95 ммоль), гидроксида натрия (8,4 г, 218

ммоль), этанола (25 мл) и воды (25 мл) добавляли гидроксилламин гидрохлорид (14 г, 204 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под вакуумом, разбавляли этанолом и фильтровали. Фильтрат сконцентрировали с получением *N*-гидрокси-ацетамидина. Выход: 2,2 г; Масса (m/z): 75,3 ($M+H$)⁺.

Стадия-b: К смеси *N*-гидрокси-ацетамидина (2,1 г 28 ммоль), раствора пропилфосфонового ангидрида (50% масс. в этилацетате) (10,9 г 34 ммоль), триэтиламина (11,6 г 115 ммоль) и EtOAc (20 мл) добавляли 2-бромтиазол-4-карбоновую кислоту (5 г, 23,9 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли холодной водой и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 30% EtOAc/петролейный эфир) с получением промежуточного соединения-2j в виде твердого вещества. Выход: 1,0 г; Масса (m/z): 246,2, 248,2 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение-2к: 6-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-2-ол

Промежуточное соединение-2к получали взаимодействием *N*-гидрокси-ацетамидина, полученного выше, с 6-гидрокси-пиридин-2-карбоновой кислотой после стадии получения-b промежуточного соединения-2j. Выход: 0,76 г; Масса (m/z): 178 ($M+H$)⁺.

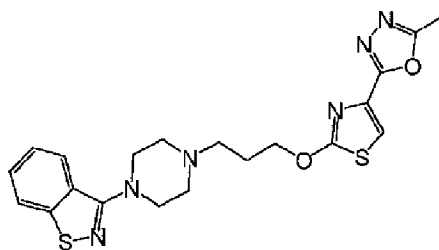
Промежуточное соединение-2l: 5-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-2-ол

Промежуточное соединение-2l получали взаимодействием *N*-гидрокси-ацетамидина, полученного выше, с 6-гидрокси-никотиновой кислотой после стадии получения-b промежуточного соединения-2j. Выход: 0,5 г; Масса (m/z): 178,2 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение-2m: 6-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-пиридин-2-ол

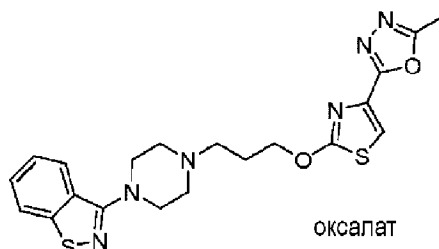
К смеси 6-гидрокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (2 г, 17 ммоль), раствора пропилфосфонового ангидрида (50% масс. в этилацетате) (6,8 г, 21,44 ммоль), триэтиламина (7,2 г, 71,5 ммоль) и EtOAc (10 мл) добавляли ацетогидразин (1,27 г, 14,3 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли холодной водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 1,5% MeOH/DCM) с получением промежуточного соединения-2m. Выход: 0,62 г; Масса (m/z): 178,2 ($M+H$)⁺.

Пример-1: 3-(4-{3-[4-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол



К перемешиваемой суспензии 3-(4-бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-пропан-1-ола (5 г, 18 ммоль, промежуточное соединение-1а) в THF (25 мл) добавляли NaN (2,16 г, 90 ммоль) при 0-10°C с получением прозрачного раствора, который перемешивали далее в течение 30 мин при комнатной температуре. 2-(2-Бром-тиазол-4-ил)-5-метил-[1,3,4]оксадиазол (5,32 г, 21,6 ммоль, промежуточное соединение-2г) добавляли к реакционной смеси при комнатной температуре и нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 6 ч. После охлаждения реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 2% MeOH/DCM) с получением примера-1. Выход: 2,84 г; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 2,19-2,02 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,55-2,58 (м, 2H), 2,63 (м, 4H), 3,4 (м, 4H), 4,52-4,56 (м, 2H), 7,41-7,45 (м, 1H), 7,54-7,57 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 8,04-8,06 (м, 2H); Масса (m/z): 443,1 (M+H)⁺.

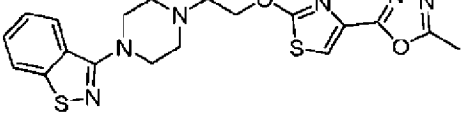
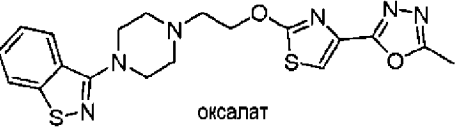
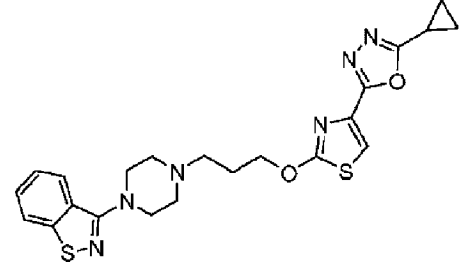
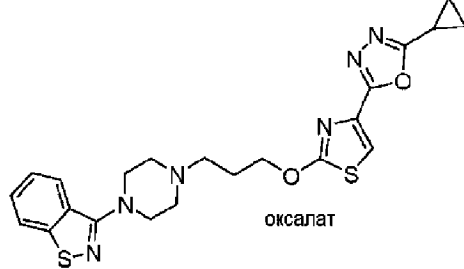
Пример-2: 3-(4-{3-[4-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалат

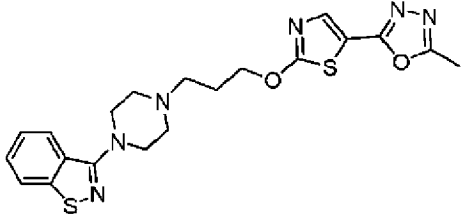
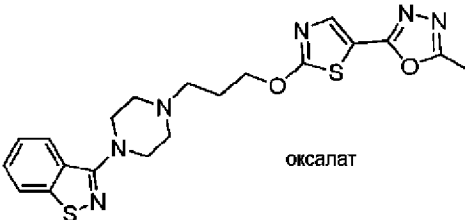
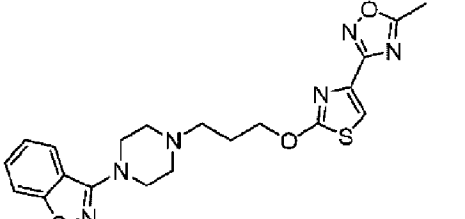
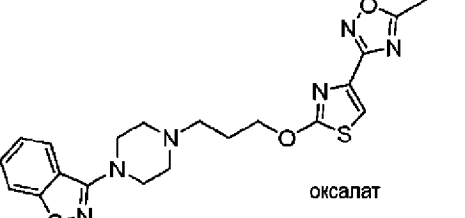


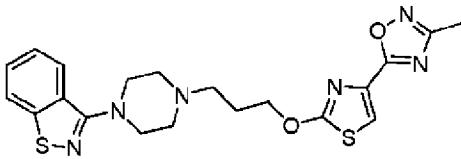
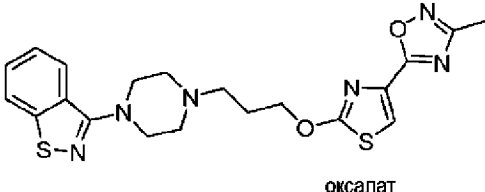
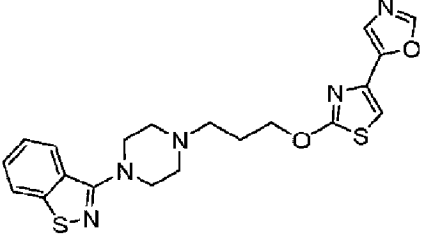
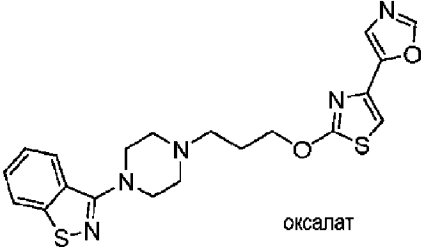
К раствору примера-1 (1 ммоль) в метаноле (20 мл), добавляли щавелевую кислоту (1 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C - 30°C в течение 1 ч, концентрировали под вакуумом с получением твердого вещества. Это твердое вещество промывали диэтиловым эфиром и сушили под вакуумом с получением примера-2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 2,35 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 3,33-3,50 (м, 6H), 3,78 (м, 4H), 4,69-4,72 (м, 2H), 7,46-7,50 (м, 1H), 7,56-7,60 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,96-7,98 (д, J=8 Гц, 1H), 8,06-8,08 (д, J=8 Гц, 1H); Масса (m/z): 443,1 (M+H)⁺.

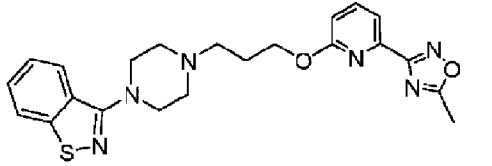
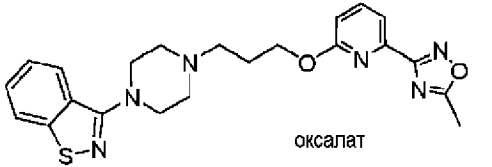
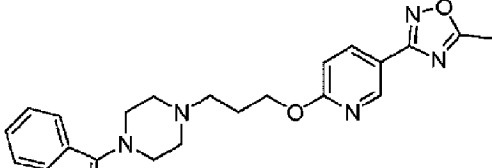
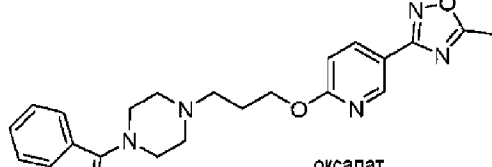
Примеры 3-34 получали в соответствии с процедурой примера-1 и примера-2 с некоторыми не критичными изменениями с использованием подходящих промежуточных соединений.

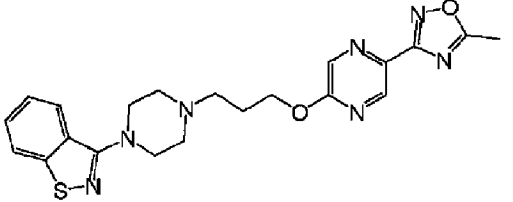
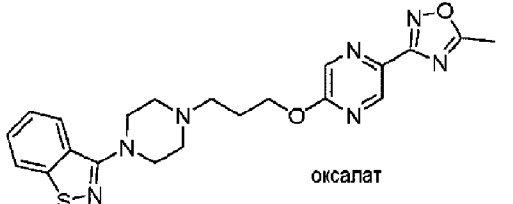
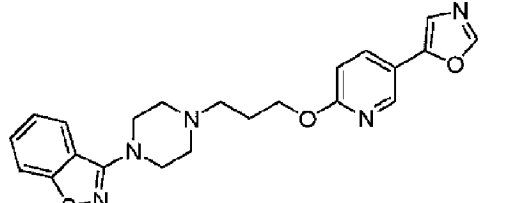
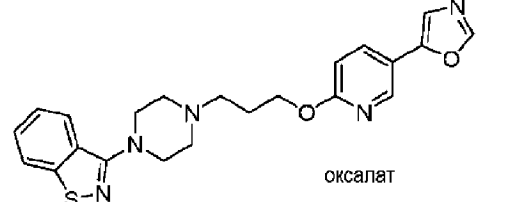
Пр. No.	Химическая структура и название IUPAC	Характеристические данные
---------	--	---------------------------

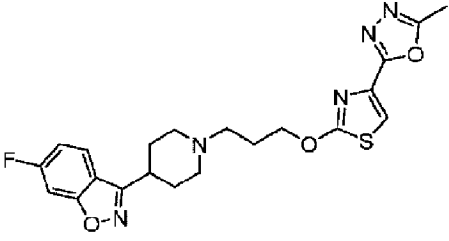
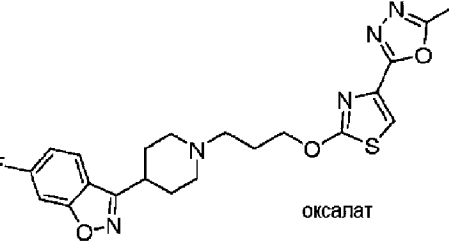
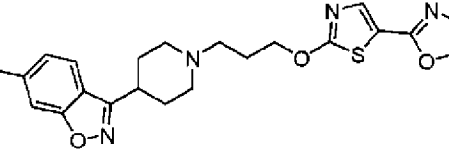
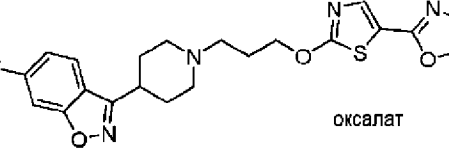
3	 <p>3-(4-{2-[4-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-этил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол</p>	<p>Выход: 6,0 г; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 2,57 (с, 3H), 2,72-2,73 (м, 4H), 2,85-2,86 (м, 2H), 3,41-3,45 (м, 4H), 4,62-4,60 (м, 2H), 7,42-7,46 (м, 1H), 7,54-7,58 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,05-8,07 (м, 2H); Масса (m/z): 429,1 (M+H)$^+$.</p>
4	 <p>оксалат</p> <p>3-(4-{2-[4-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-этил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалат</p>	<p>Выход: 5,80 г; ^1H ЯМР (400 МГц, CD$_3$OD): δ 2,62 (с, 3H), 3,49-3,51 (м, 2H), 3,73-3,84 (м, 8H), 5,01-5,02 (м, 2H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,57-7,61 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,97-7,99 (д, $J=8$ Гц, 1H), 8,07-8,09 (д, $J=8$ Гц, 1H); Масса (m/z): 429,1 (M+H)$^+$.</p>
5	 <p>3-(4-{3-[4-(5-циклопропил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол</p>	<p>Выход: 0,4 г; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,17-1,23 (м, 4H), 2,26 (м, 1H), 2,35-2,37 (м, 2H), 2,63 (м, 4H), 3,29-3,31 (м, 2H), 3,45 (м, 4H), 4,52-4,55 (м, 2H), 7,41-7,45 (м, 1H), 7,53-7,57 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,04-8,06 (м, 2H); Масса (m/z): 469,3 (M+H)$^+$.</p>
6	 <p>оксалат</p> <p>3-(4-{3-[4-(5-циклопропил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалат</p>	<p>Выход: 0,5 г; ^1H ЯМР (400 МГц, CD$_3$OD): δ 1,19-1,39 (м, 4H), 2,03-2,07 (м, 1H), 2,35-2,37 (м, 2H), 3,41-3,45 (м, 2H), 3,57 (м, 4H), 3,83 (м, 4H), 4,69-4,72 (м, 2H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,57-7,61 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,96-7,98 (д, $J=8$ Гц, 1H), 8,08-8,06 (д, $J=8$ Гц, 1H); Масса (m/z): 469,3 (M+H)$^+$.</p>

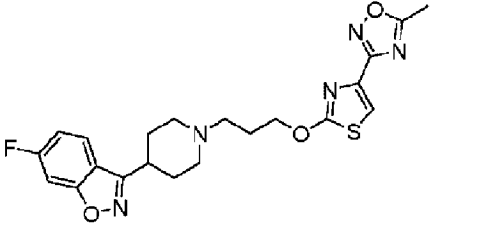
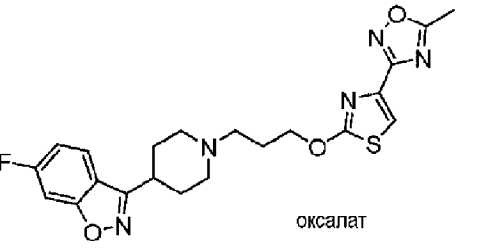
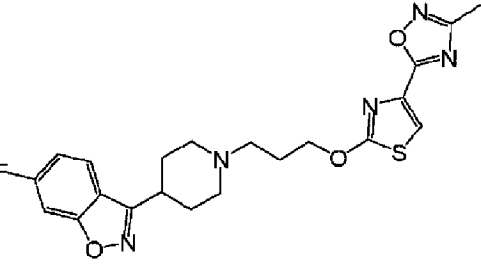
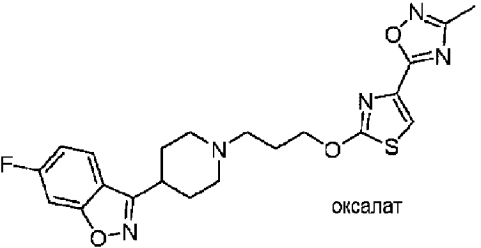
7	 <p>3-(4-{3-[5-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол</p>	<p>Выход: 0,5 г; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 2,00-2,11 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,50-2,52 (м, 2H), 2,60 (м, 4H), 3,2 (м, 4H), 4,49-4,53 (м, 2H), 7,40-7,42 (м, 1H) 7,50-7,53 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 8,00-8,03 (м, 2H); Масса (m/z): 443,0 (M+H)$^+$.</p>
8	 <p>3-(4-{3-[5-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалат</p>	<p>Выход: 0,5 г; ^1H ЯМР (400 МГц, CD$_3$OD): δ 2,25 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 3,24-3,26 (м, 2H), 3,40 (м, 4H), 3,69 (м, 4H), 4,58 (м, 2H), 7,35-7,39 (м, 1H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,84-7,86 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,94-7,96 (д, $J=8,4$ Гц, 1H); Масса (m/z): 443,0 (M+H)$^+$.</p>
9	 <p>3-(4-{3-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол</p>	<p>Выход: 0,42 г; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 2,09-2,19 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,65-2,68 (м, 2H), 2,73 (м, 4H), 3,8 (м, 4H), 4,42-4,50 (м, 2H), 7,49-7,52 (м, 1H), 7,60-7,69 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,06-8,09 (м, 2H); Масса (m/z): 443,2 (M+H)$^+$.</p>
10	 <p>3-(4-{3-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалат</p>	<p>Выход: 0,48 г; ^1H ЯМР (400 МГц, CD$_3$OD): δ 2,32-2,33 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 3,21-3,38 (м, 2H), 3,49-3,50 (м, 4H), 4,23-4,46 (м, 6H), 7,47-7,50 (дд, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,57-7,61 (дд, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,96-7,98 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,07-8,09 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,41 (с, 1H); Масса (m/z): 443,2 (M+H)$^+$.</p>

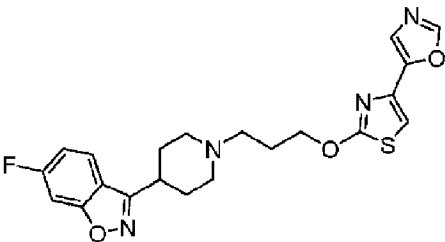
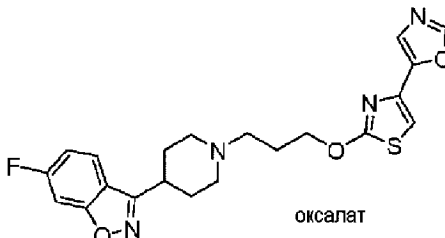
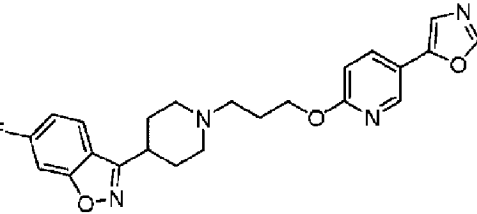
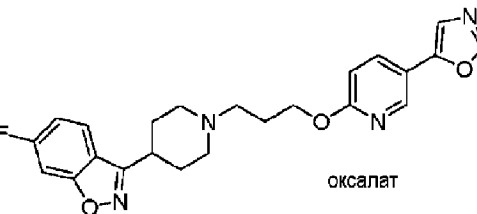
	бензо[d]изотиазол оксалат	
11	 <p>3-(4-{3-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол</p>	<p>Выход: 0,35 г; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 2,02-2,09 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,50-2,52 (м, 2H), 2,60 (м, 4H), 3,42 (м, 4H), 4,49-4,50 (м, 2H), 7,40-7,42 (м, 1H), 7,51-7,54 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,00-8,02 (м, 2H); Масса (m/z): 443,1 (M+H)$^+$.</p>
12	 <p>оксалат</p> <p>3-(4-{3-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалат</p>	<p>Выход: 0,37 г; ^1H ЯМР (400 МГц, CD$_3$OD): δ 2,32 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 3,36-3,41 (м, 2H), 3,50 (м, 4H), 3,72 (м, 4H), 4,61 (м, 2H), 7,35-7,39 (м, 1H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,85-7,87 (м, 2H), 7,95-7,97 (д, $J=8$ Гц, 1H); Масса (m/z): 443,2 (M+H)$^+$.</p>
13	 <p>3-{4[3-(4-Оксазол-5-ил-тиазол-2-илокси)-пропил]-пиперазин-1-ил}-бензо[d]изотиазол</p>	<p>Выход: 0,25 г; ^1H ЯМР (400 МГц, CD$_3$OD): δ 2,28 (м, 2H), 3,21 (м, 2H), 3,49 (м, 4H), 3,65-3,72 (м, 4H), 4,55-4,64 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,84-7,86 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 8,11 (с, 1H); Масса (m/z): 428,2 (M+H)$^+$.</p>
14	 <p>оксалат</p> <p>3-{4[3-(4-Оксазол-5-ил-тиазол-2-илокси)-пропил]-пиперазин-1-ил}-бензо[d]изотиазол оксалат</p>	<p>Выход: 0,27 г; ^1H ЯМР (400 МГц, CD$_3$OD): δ 2,20-2,28 (м, 2H), 3,21-3,38 (м, 6H), 3,49-3,72 (м, 4H), 4,55-4,64 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,37-7,47 (м, 2H), 7,84-7,86 (дд, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,94 (м, 1H), 8,11 (с, 1H); Масса (m/z): 428,2 (M+H)$^+$.</p>

15	 <p>3-(4-{3-[6-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол</p>	<p>Выход: 0,5 г; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 2,18-2,20 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 3,19-3,22 (м, 2H), 3,50-3,55 (м, 6H), 4,39-4,45 (м, 4H), 6,80 (м, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,35-7,40 (дд, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,53-7,60 (дд, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,80-7,85 (дд, $J=8$ Гц, 1H), 7,90 (м, 1H); Масса (m/z): 437,0 (M+H)$^+$.</p>
16	 <p>3-(4-{3-[6-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалат</p>	<p>Выход: 0,48 г; ^1H ЯМР (400 МГц, CD$_3$OD): δ 2,20-2,28 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 3,21-3,38 (м, 2H), 3,62-3,65 (м, 6H), 4,42-4,48 (м, 4H), 6,88 (м, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,45-7,47 (дд, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,63-7,65 (дд, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,84-7,86 (дд, $J=8$ Гц, 1H), 7,94 (м, 1H); Масса (m/z): 437,0 (M+H)$^+$.</p>
17	 <p>3-(4-{3-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол</p>	<p>Выход: 0,21 г; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 2,29-2,33 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 3,21-3,38 (м, 2H), 3,48-3,50 (м, 4H), 4,23-4,46 (м, 6H), 6,72-6,75 (м, 1H), 7,47-7,51 (дд, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,57-7,61 (дд, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,96-7,98 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,03-8,05 (м, 2H), 8,49 (с, 1H); Масса (m/z): 437,0 (M+H)$^+$.</p>
18	 <p>3-(4-{3-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалат</p>	<p>Выход: 0,51g; ^1H ЯМР (400 МГц, CD$_3$OD): δ 2,29-2,33 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 3,21-3,38 (м, 2H), 3,48-3,50 (м, 4H), 4,23-4,46 (м, 6H), 6,72-6,75 (м, 1H), 7,47-7,51 (дд, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,57-7,61 (дд, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,96-7,98 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,03-8,05 (м, 2H), 8,49 (с, 1H); Масса (m/z): 437,0 (M+H)$^+$.</p>

19	 <p>3-(4-{3-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пирозин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол</p>	<p>Выход: 0,42 г; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 2,37 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 3,32-3,48 (м, 2H), 3,58 (м, 4H), 3,83 (м, 4H), 4,61-4,63 (м, 2H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,57-7,61 (м, 1H), 7,97-7,99 (м, 1H), 8,07-8,09 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,89 (с, 1H): Масса (m/z): 438,1 (M+H)⁺.</p>
20	 <p>оксалат</p> <p>3-(4-{3-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пирозин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалат</p>	<p>Выход: 0,43 г; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 2,37-2,38 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 3,47-3,50 (м, 2H), 3,58-3,83 (м, 8H), 4,61-4,63 (м, 2H), 7,47-7,51 (дд, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,57-7,61 (дд, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,77-7,99 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,07-8,09 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,89 (с, 1H): Масса (m/z): 438,0 (M+H)⁺.</p>
21	 <p>3-{4-[3-(5-Оксазол-5-ил-пиридин-2-илокси)-пропил]-пиперазин-1-ил}-бензо[d]изотиазол</p>	<p>Выход: 0,49 г; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,29-2,32 (м, 2H), 3,39-3,42 (м, 4H), 3,58-3,62 (м, 4H), 4,49-4,52 (м, 4H), 6,89-6,90 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,48-7,52 (м, 2H), 7,56-7,60 (дд, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,90-7,99 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,05-8,09 (м, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,59 (с, 1H); Масса (m/z): 422,0 (M+H)⁺.</p>
22	 <p>оксалат</p> <p>3-{4-[3-(5-Оксазол-5-ил-пиридин-2-илокси)-пропил]-пиперазин-1-ил}-бензо[d]изотиазол оксалат</p>	<p>Выход: 0,49 г; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 2,34-2,37 (м, 2H), 3,48-3,52 (м, 4H), 3,61-3,63 (м, 4H), 4,51-4,54 (м, 4H), 6,95-6,98 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,50-7,52 (м, 2H), 7,58-7,60 (дд, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,97-7,99 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,05-8,09 (м, 2H), 8,28 (с, 1H), 8,56 (с, 1H); Масса (m/z): 422,0 (M+H)⁺.</p>

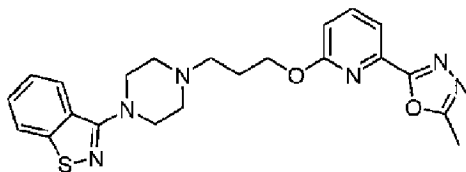
23	 <p>6-фтор-3-(1-{3-[4-(5-метил- [1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2- илокси]-пропил}-пиперидин-4-ил)- бензо[d]изоксазол</p>	<p>Выход: 5,8 г; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 2,01-2,32 (м, 7H), 2,66 (с, 3H), 3,00 (м, 4H), 3,16-3,17 (м, 2H), 4,54 (м, 2H), 7,27 (м, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,01 (м, 1H); Масса (m/z): 444,3 (M+H)$^+$.</p>
24	 <p>оксалат</p> <p>6-фтор-3-(1-{3-[4-(5-метил- [1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2- илокси]-пропил}-пиперидин-4-ил)- бензо[d]изоксазол оксалат</p>	<p>Выход: 5,95 г; ^1H ЯМР (400 МГц, CD$_3$OD): δ 2,26-2,49 (м, 7H), 2,62 (с, 3H), 3,33-3,34 (м, 2H), 3,35-3,78 (м, 4H), 4,69-4,72 (м, 2H), 7,21-7,26 (м, 1H), 7,45-7,47 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,90-7,92 (м, 1H); Масса (m/z): 444,1 (M+H)$^+$.</p>
25	 <p>6-фтор-3-(1-{3-[5-(5-метил- [1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2- илокси]-пропил}-пиперидин-4-ил)- бензо[d]изоксазол</p>	<p>Выход: 1,2 г; ^1H ЯМР (400 МГц, CD$_3$OD): δ 2,02-2,05 (м, 5H), 2,17-2,20 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,52-2,56 (м, 2H), 3,02-3,10 (м, 4H), 4,50-4,53 (м, 2H), 7,04-7,09 (м, 1H), 7,27-7,30 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,79-7,82 (м, 1H); Масса (m/z): 444,0 (M+H)$^+$.</p>
26	 <p>оксалат</p> <p>6-фтор-3-(1-{3-[5-(5-метил- [1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2- илокси]-пропил}-пиперидин-4-ил)- бензо[d]изоксазол оксалат</p>	<p>Выход: 1,3 г; ^1H ЯМР (400 МГц, CD$_3$OD): δ 2,26-2,49 (м, 8H), 2,55 (с, 3H), 3,22 (м, 2H), 3,44 (м, 1H), 3,55-3,65 (м, 2H), 4,55-4,58 (м, 2H), 7,09-7,13 (м, 1H), 7,33-7,35 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,82-7,90 (м, 1H); Масса (m/z): 444,0 (M+H)$^+$.</p>

27	 <p>6-фтор-3-(1-(3-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил)-пиперидин-4-ил)-бензо[d]изоксазол</p>	<p>Выход: 0,51 г; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1,78-1,83 (м, 2H), 2,00-2,03 (м, 2H), 2,21-2,27 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,68-2,71 (м, 2H), 2,92-3,01 (м, 2H), 3,11-3,17 (м, 1H), 3,69-3,73 (м, 2H), 4,53-4,62 (м, 2H), 7,27-7,29 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,67-7,69 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,41 (с, 1H); Масса (m/z): 444,1 (M+H)$^+$.</p>
28	 <p>оксалат</p> <p>6-фтор-3-(1-(3-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил)-пиперидин-4-ил)-бензо[d]изоксазол оксалат</p>	<p>Выход: 0,51 г; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1,78-1,83 (м, 2H), 2,00-2,03 (м, 2H), 2,21-2,27 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,68-2,71 (м, 2H), 2,92-3,01 (м, 2H), 3,11-3,17 (м, 1H), 3,69-3,73 (м, 2H), 4,53-4,62 (м, 2H), 7,27-7,29 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,67-7,69 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,41 (с, 1H); Масса (m/z): 444,1 (M+H)$^+$.</p>
29	 <p>6-фтор-3-(1-(3-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил)-пиперидин-4-ил)-бензо[d]изоксазол</p>	<p>Выход: 0,7 г; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,81-1,93 (м, 2H), 2,02-2,31 (м, 6H), 2,31 (м, 2H), 3,21 (м, 2H), 3,30-3,61 (м, 4H), 4,52 (м, 2H), 7,05-7,11 (м, 1H), 7,22-7,29 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,79 (с, 1H); Масса (m/z): 444,1 (M+H)$^+$.</p>
30	 <p>оксалат</p> <p>6-фтор-3-(1-(3-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-тиазол-2-</p>	<p>Выход: 0,72 г; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 2,03-2,35 (м, 8H), 2,36 (м, 2H), 3,32 (м, 2H), 3,34-3,72 (м, 4H), 4,60 (м, 2H), 7,10-7,14 (м, 1H), 7,33-7,35 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,88 (с, 1H); Масса (m/z): 444,1 (M+H)$^+$.</p>

	илокси]-пропил}-пиперидин-4-ил)- бензо[d]изоксазол оксалат	
31	 <p>6-фтор-3-{1-[3-(4-оксазол-5-ил- тиазол-2-илокси)-пропил]- пиперидин-4-ил}-бензо[d]изоксазол</p>	<p>Выход: 0,5 г; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,68-1,73 (м, 2H), 2,05-2,09 (м, 2H), 2,20-2,29 (м, 2H), 2,60-2,69 (м, 2H), 2,82-3,01 (м, 2H), 3,01-3,10 (м, 1H), 3,54-3,63 (м, 2H), 4,49-4,52 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,20-7,29 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,60-7,69 (д, $J=8,0$ Гц, 1H) 8,00 (с, 1H), 8,09 (с, 1H); Масса (m/z): 428,1 (M+H)$^+$.</p>
32	 <p>6-фтор-3-{1-[3-(4-оксазол-5-ил- тиазол-2-илокси)-пропил]- пиперидин-4-ил}-бензо[d]изоксазол оксалат</p>	<p>Выход: 0,5 г; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1,78-1,83 (м, 2H), 2,00-2,03 (м, 2H), 2,21-2,27 (м, 2H), 2,68-2,71 (м, 2H), 2,98-3,01 (м, 2H), 3,11-3,17 (м, 1H), 3,69-3,73 (м, 2H), 4,53-4,62 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,27-7,29 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,67-7,69 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,11 (с, 1H); Масса (m/z): 428,3 (M+H)$^+$.</p>
33	 <p>6-фтор-3-{1-[3-(5-оксазол-5-ил- пиридин-2-илокси)-пропил]- пиперидин-4-ил}-бензо[d]изоксазол</p>	<p>Выход: 0,52 г; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,66-1,73 (м, 2H), 2,09-2,13 (м, 2H), 2,29-2,37 (м, 2H), 2,61-2,69 (м, 2H), 2,92-3,00 (м, 2H), 3,11-3,19 (м, 1H), 3,60-3,71 (м, 2H), 4,52-4,60 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 7,19-7,20 (м, 1H), 7,40-7,49 (м, 2H), 7,86-7,90 (м, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,50 (с, 1H); Масса (m/z): 423,0 (M+H)$^+$.</p>
34	 <p>6-фтор-3-{1-[3-(5-оксазол-5-ил- пиридин-2-илокси)-пропил]- пиперидин-4-ил}-бензо[d]изоксазол оксалат</p>	<p>Выход: 0,54 г; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 1,78-1,83 (м, 2H), 2,00-2,03 (м, 2H), 2,21-2,27 (м, 2H), 2,68-2,71 (м, 2H), 2,97-3,01 (м, 2H), 3,11-3,17 (м, 1H), 3,69-3,73 (м, 2H), 4,53-4,62 (м, 2H), 6,96 (с, 1H), 7,21-7,24 (м, 1H), 7,45-7,52 (м, 2H), 7,90-7,91 (м, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,28 (с, 1H),</p>

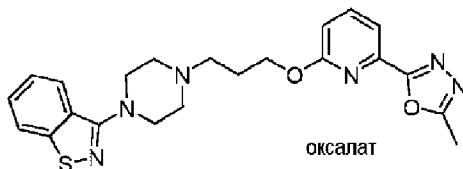
оксалат	8,56 (с, 1H); Масса (m/z): 423,0 (M+H) ⁺ .
---------	---

Пример-35: 3-(4-{3-[6-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол



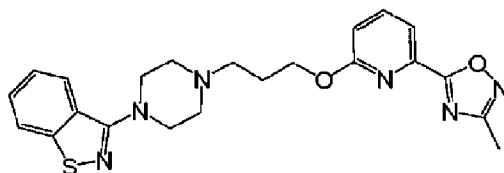
К смеси промежуточного соединения-2m (2 г, 11,28 ммоль) и ацетонитрила (20 мл) добавляли K₂CO₃ (4,67 г, 33,8 ммоль) и добавляли промежуточное соединение-1с (4 г, 13,56 ммоль) при комнатной температуре; и перемешивали в течение 6 ч при температуре кипения с обратным холодильником. Реакционную смесь выливали в воду, смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 4% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 1,2 г; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 2,25 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 3,40 (м, 2H), 3,50 (м, 4H), 3,77 (м, 4H), 4,52 (м, 2H), 7,08-7,11 (д, *J*=8 Гц, 1H), 7,39-7,41 (м, 1H), 7,51-7,59 (м, 1H), 7,81-7,94 (м, 3H), 8,00 (д, *J*=8 Гц, 1H); Масса (m/z): 437,2 (M+H)⁺.

Пример-36: 3-(4-{3-[6-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалат



Пример-35 преобразовывали в пример-36 с использованием процедуры, аналогичной процедуре, приведенной при получении примера-2. Выход: 1,3 г; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 2,36 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 3,44 (м, 2H), 3,57 (м, 4H), 3,83 (м, 4H), 4,63 (м, 2H), 7,10-7,12 (д, *J*=8 Гц, 1H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,57-7,61 (м, 1H), 7,88-7,98 (м, 3H), 8,09 (д, *J*=8 Гц, 1H); Масса (m/z): 437,2 (M+H)⁺.

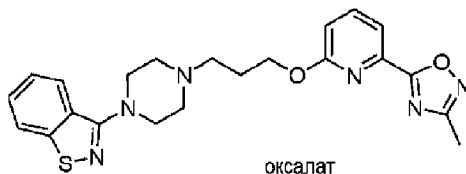
Пример-37: 3-(4-{3-[6-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол



Пример-37 получали взаимодействием промежуточного соединения-1с и промежуточного соединения-2к с использованием процедуры, аналогичной процедуре, приведенной при получении примера-35. Выход: 1,2 г; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ

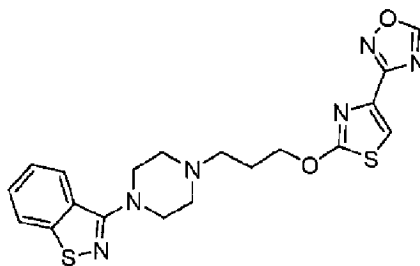
2,25 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 3,40 (м, 2H), 3,51 (м, 4H), 3,80 (м, 4H), 4,59 (м, 2H), 7,05-7,10 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,41-7,50 (м, 1H), 7,50-7,59 (м, 1H), 7,80-7,92 (м, 3H), 8,02 (д, $J=8$ Гц, 1H); Масса (m/z): 437,2 (M+H)⁺.

Пример-38: 3-(4-{3-[6-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалат



Пример-37 преобразовывали в пример-38 с использованием процедуры, аналогичной процедуре, приведенной при получении примера-2. Выход: 1,2 г; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 2,36 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 3,44 (м, 2H), 3,57 (м, 4H), 3,83 (м, 4H), 4,63 (м, 2H), 7,10-7,12 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,57-7,61 (м, 1H), 7,88-7,98 (м, 3H), 8,09 (д, $J=8$ Гц, 1H); Масса (m/z): 437,2 (M+H)⁺.

Пример-39: 3-[4-[3-(4-[1,2,4]оксадиазол-3-ил-тиазол-2-илокси)-пропил]-пиперазин-1-ил]-бензо[d]изотиазол



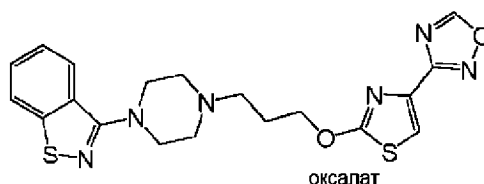
Стадия-а: К перемешиваемой суспензии промежуточного соединения-1а (1 г, 3,6 ммоль) и THF (10 мл), добавляли NaN (0,17 г, 7,2 ммоль) при 0°C, затем 2-бромтиазол-4-карбонитрил (0,8 г, 5,4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 2% метанол в дихлорметане) с получением 2-[3-(4-бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-пропокси]-тиазол-4-карбонитрила. Выход: 1,05 г; Масса (m/z): 386,1 (M+H)⁺.

Стадия-б: К смеси 2-[3-(4-бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-пропокси]-тиазол-4-карбонитрила (1 г, 2,6 ммоль), K₂CO₃ (0,71 г, 5,2 ммоль) и этанола (10 мл) добавляли гидросиламин гидрохлорид (0,36 г, 5,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч, охлаждали до комнатной температуры и выпаривали под вакуумом. Полученный таким образом остаток выливали в воду и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над

безводным Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 2% метанол в дихлорметане) с получением 2-[3-(4-бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-пропокси]-N-гидрокси-тиазол-4-карбоксамидина и переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. Выход: 0,79.

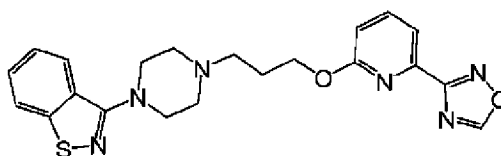
Стадия-с: К смеси 2-[3-(4-бензо[d]изотиазол-3-ил-пиперазин-1-ил)-пропокси]-N-гидрокси-тиазол-4-карбоксамидина (0,7 г, 1,6 ммоль) и метанола (7 мл) добавляли триэтилортоформат (7 мл) при комнатной температуре и перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 4 ч и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (1% метанол в хлороформе) с получением примера-39. Выход: 0,5 г; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,00-2,31 (м, 2H), 3,29-3,56 (м, 2H), 3,55-3,62 (м, 4H), 3,77-3,80 (м, 4H) 4,65-4,70 (м, 2H), 7,40-7,49 (дд, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,50-7,59 (дд, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,90-7,92 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,00-8,01 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 9,26 (с, 1H); Масса (m/z): 428,9 (M+H)⁺.

Пример-40: 3-{4-[3-(4-[1,2,4]оксадиазол-3-ил-тиазол-2-илокси)-пропил]-пиперазин-1-ил}-бензо[d]изотиазол оксалат



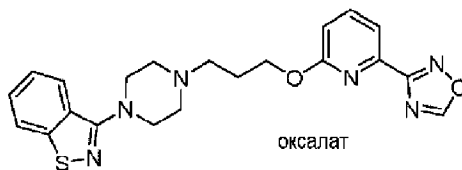
Пример-39 преобразовывали в пример-40 с использованием процедуры, аналогичной процедуре, приведенной при получении примера-2. Выход: 0,5 г; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 2,12-2,42 (м, 2H), 3,32-3,62 (м, 2H), 3,63-3,70 (м, 4H), 3,85-3,89 (м, 4H) 4,70-4,71 (м, 2H), 7,47-7,51 (дд, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,57-7,61 (дд, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,96-7,98 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,07-8,09 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 9,30 (с, 1H); Масса (m/z): 428,9 (M+H)⁺.

Пример-41: 3-{4-[3-(6-[1,2,4]Оксадиазол-3-ил-пиридин-2-илокси)-пропил]-пиперазин-1-ил}-бензо[d]изотиазол



Пример-41 получали взаимодействием промежуточного соединения-1a и 6-хлорпиридин-2-карбонитрила с использованием процедуры, аналогичной процедуре, приведенной при получении примера-39. Выход: 0,28 г; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,20 (м, 2H), 3,35 (м, 2H), 3,41 (м, 4H), 3,70 (м, 4H), 4,45 (м, 2H), 7,08-7,10 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,41-7,43 (м, 1H), 7,55-7,59 (м, 1H), 7,85-7,96 (м, 3H), 8,00 (д, $J=8$ Гц, 1H), 9,05 (с, 1H); Масса (m/z): 423,0 (M+H)⁺.

Пример-42: 3-{4-[3-(6-[1,2,4]Оксадиазол-3-ил-пиридин-2-илокси)-пропил]-

пиперазин-1-ил}-бензо[d]изотиазол оксалат

Пример-41 преобразовывали в пример-42 с использованием процедуры, аналогичной процедуре, приведенной при получении примера-2. Выход: 0,3 г; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 2,29-2,33 (м, 2H), 3,32-3,36 (м, 4H), 3,48-3,50 (м, 6H), 4,23-4,26 (м, 2H), 6,72-6,75 (м, 1H), 7,47-7,51 (дд, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,57-7,61 (дд, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,96-7,98 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,05-8,07 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,13-8,16 (м, 1H), 8,49-8,50 (м, 1H), 9,30 (с, 1H); Масса (m/z): 423,0 (M+H) $^+$.

Пример-43: Определение значений K_i для рецептора 5-HT $_{1A}$

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 MgSO_4 , 0,1% аскорбиновой кислоты в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливали быстрой вакуумной фильтрацией на стекловолоконных фильтрах. Радиоактивность, уловленную на фильтрах, определяли и сравнивали с контрольными значениями для того, чтобы установить любые взаимодействия тестируемого соединения(соединений) с сайтом связывания клонированного человеческого рецептора 5-HT $_{1A}$.

Пример-44: Определение значений K_i для рецептора 5-HT $_{2A}$

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-Нафтилпиперазин (1-NP)

Эталонное соединение: 1-Нафтилпиперазин (1-NP)

Положительный контроль: 1-Нафтилпиперазин (1-NP)

Условия инкубации: Реакции проводили в буфере с pH 7,4, содержащем 50 мМ Tris-HCl, 4 мМ CaCl_2 , 0,1% аскорбиновой кислоты в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливали быстрой вакуумной фильтрацией на стекловолоконных фильтрах. Радиоактивность, уловленную на фильтрах, определяли и сравнивали с контрольными значениями для того, чтобы установить любые

взаимодействия тестируемого соединения(соединений) с сайтом связывания клонированного человеческого рецептора 5-HT_{2A}.

Пример-45: Определение значений K_i для рецептора D_{2S}

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 стекловолоконных фильтрах. Радиоактивность, уловленную на фильтрах, определяли и сравнивали с контрольными значениями для того, чтобы установить любые взаимодействия тестируемого соединения(соединений) с сайтом связывания клонированного человеческого дофаминового рецептора D_{2S}.

Пример-46: Определение значений K_i для рецептора SERT

Материалы и способ:

Источник рецептора: Рекомбинантные клетки млекопитающих (HEK293)

Радиолиганд: [³H]-Citalopram (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 гранул SPA определяли методом сцинтилляционного анализа сближения и сравнивали с контрольными значениями для подтверждения любых взаимодействий тестируемого соединения(соединений) с сайтом связывания клонированного человеческого рецептора SERT.

Пример-47: Определение значений K_i для адренергического рецептора α_{1B}

Материалы и способ:

Источник рецептора: Рекомбинантные клетки млекопитающих (Chem-1)

Радиолиганд: [³H]-празозин (77,4 Ки/ммоль)

Конечная концентрация лиганда: 1 нМ

Неспецифический детерминант: 0,1 мМ празозин

Эталонное соединение: празозин

Положительный контроль: празозин

Условия инкубации: Реакции проводили в буфере с pH 7,4, содержащем 67 мМ Tris-HCl, 67 мкМ EDTA, 13 мМ EDTA в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливали быстрой вакуумной фильтрацией на стекловолоконных фильтрах. Радиоактивность, уловленную на фильтрах, определяли и сравнивали с контрольными значениями для того, чтобы установить любые взаимодействия тестируемого соединения(соединений) с сайтом связывания клонированного человеческого адренергического рецептора α_{1B} .

Пример-48: Определение значений K_i для гистаминового рецептора H_1

Материалы и способ:

Источник рецептора: Рекомбинантные клетки млекопитающих (CHO-K1)

Радиолиганд: [3H]-Пириламин (20,7 Ки/ммоль)

Конечная концентрация лиганда: 2 нМ

Неспецифический детерминант: 0,1 мМ Пириламин

Эталонное соединение: Пириламин

Положительный контроль: Пириламин

Условия инкубации: Реакции проводили в буфере с pH 7,4, содержащем 67 мМ Tris-HCl и гранулами для SPA (0,1 мг/лунку) в течение 1 ч при 37°C. Радиоактивность вблизи гранул SPA определяли методом сцинтилляционного анализа сближения и сравнивали с контрольными значениями, чтобы установить наличие взаимодействия тестируемого соединения(соединений) с сайтом связывания клонированного человеческого гистаминового рецептора H_1 .

Таблица 1: Значения K_i тестируемых соединений для $h5-HT_{1A}$, $h5-HT_{2A}$, hD_2 , $hSERT$, $h\alpha_{1B}$ и hH_1 .

Пример No.	5-HT _{1A} (нМ)	5-HT _{2A} (нМ)	D ₂ (нМ)	SERT (нМ)	Альфа _{1B} (нМ)	H ₁ (нМ)
1	0,10	0,35	0,51	54,3	12,5	8,8
2	0,15	0,24	0,41	80,0	13,3	9,9
10	0,4	0,5	1,5	217,2	44,1	4,2
12	0,2	0,5	0,4	157,3	14,4	4,1
22	0,3	0,01	0,4	18,8	5,7	1,8
24	1,8	0,3	0,7	1665,6	1,5	3,5

Пример-49: Фармакокинетическое исследование на грызунах

Самцов крыс Wistar (250 ± 50 граммов) использовали в качестве экспериментальных животных. Животных содержали индивидуально в полипропиленовых клетках. За два дня до исследования самцов крыс Wistar анестезировали изофлураном для установки катетера в яремную вену хирургическим вмешательством. Крыс случайным образом разделяли на группы для перорального (объем дозы 3 мг/кг и 10 мл/кг) и внутривенного (объем дозы 1 мг/кг и 2,0 мл/кг) введения

препарата (n=3 на группу) и не кормили в течение ночи перед пероральным введением (р.о.). Однако крысам, которым вводили препарат внутривенно, еду и воду предоставляли неограниченно.

Состав для внутривенного введения получали с использованием 5% Pharmasolve+45% Пропиленгликоля+50% ПЭГ 400 в качестве носителя. Для перорального введения состав получали с использованием 0,25% Tween 80+99,75% 1% (мас./об.) раствора гидроксиэтилцеллюлозы в качестве носителя. Лекарственные формы получали непосредственно в день введения.

После введения препарата животному в каждый момент времени через яремную вену отбирали 200 мкл образца крови и восполняли эквивалентным объемом физиологического раствора. Собранный образец крови переносили в маркированную пробирку Эппендорфа, содержащую 10 мкл гепарина натрия (1000 МЕ/мл) в качестве антикоагулянта. Обычно образцы крови собирали в следующие временные точки: 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы. Кровь центрифугировали при 4000 оборотов в минуту (об/мин) в течение 10 мин. Плазму отделяли и хранили в замороженном виде при температуре -80°C до проведения анализа. Концентрации тестируемых соединений количественно определяли в плазме с помощью надлежащего способа LC-MS/MS с использованием подходящей техники экстракции в диапазоне калибровки около 1-2000 нг/мл в плазме. Образцы для исследования анализировали с использованием калибровочных образцов в партии и контрольных образцов, распределенных по всей партии.

Фармакокинетические параметры C_{max} , AUC_{0-t} , $t_{1/2}$, клиренс и биодоступность (F) рассчитывались с использованием стандартной некомпартментной модели с использованием программного пакета Phoenix WinNonlin версия 8.1.

Таблица 2: Фармакокинетический профиль тестируемых соединений

Пример No.	ROA	C_{max} (нг/мл)	AUC_{0-t} (нг.ч/мл)	$t_{1/2}$ (ч)	F (%)
2	перорально (через зонд)	724 ± 170	795 ± 34,5	-	46±2
	внутривенно (болюсно)	-	575± 60,8	1,98 ± 0,96	
12	перорально (через зонд)	279 ± 59,2	250 ± 60		18±4,3
	внутривенно (болюсно)	-	467 ± 115	2,59 ± 0,49	

Пример-50: Исследование проникновения в мозг грызунов

Самцов крыс Wistar (260±40 г) использовали в качестве экспериментальных животных. В каждой клетке содержали по три животных. Животным давали воду и пищу без ограничений на протяжении всего эксперимента и содержали в условиях 12-часового цикла свет/темнота.

Проникновение в мозг определяли дискретным образом у крыс. За день до дня

введения дозы самцы крыс Wistar были акклиматизированы и случайным образом сгруппированы в соответствии с их массой. В каждой точке времени (0,50, 1 и 2 ч) использовали $n=3$ животных.

Тестируемые соединения предварительно получали соответствующим образом и вводили перорально в дозе (эквивалент свободного основания) 3 мг/кг. Образцы крови брали путем пункции сердца с использованием анестезии изофлураном. Животных умерщвляли для сбора мозговой ткани. Плазму отделяли, а образцы мозга гомогенизировали и хранили в замороженном виде при температуре -20°C до проведения анализа. Концентрации тестируемых соединений в плазме и мозге определяли с помощью метода LC-MS/MS.

Количественное определение тестируемых соединений в плазме и гомогенате мозга проводили с помощью надлежащего способа LC-MS/MS с использованием подходящей техники экстракции в диапазоне калибровки 1-2000 нг/мл. Образцы для исследования анализировали с использованием калибровочных образцов в партии и контрольных образцов, распределенных по всей партии. Рассчитывали степень соотношения мозг/плазма ($C_{\text{мозг}}/C_{\text{плазма}}$)

Таблица 3: Данные о проникновении тестируемых соединений в кровь и мозг

Пример No.	Проникновение в мозг крысы ($C_{\text{мозг}}/C_{\text{плазма}}$) при 3 мг/кг, р.о. через 1 ч
2	1,25
12	2,09

Пример-51: Амфетамин-индуцированный анализ “открытое поле”:

Использовали самцов крыс Wistar, массой 230-250г. Массы тела крыс регистрировали. Крыс рандомизировали в соответствии с массой тела. Животных доставляли в лабораторию за 1 час до акклиматизации к лабораторным условиям. “Открытое поле” представляет собой окрашенную в черный цвет арену размером 51×51 х 51 см, огороженную черными пластиковыми стенами тех же размеров. Крыс приучали к арене “открытое поле” в течение 15 минут. Животным вводили соответствующие препараты (носитель или пример-2) за 60 мин до начала испытания. Через 30 минут животным вводили амфетамин (2,5 мг/кг, *и.п.*) или носитель. Затем животных помещали на арены “открытое поле” и отслеживали расстояние, пройденное мышами в течение 15 минут, используя программное обеспечение Videomot. Данные анализировали с помощью GraphPad prism.

Результаты: Крысы, которым вводили все дозы примера-2 (3, 10, 30 мг/кг, *и.о.*), показали значительное снижение локомоции по сравнению с группой, получавшей амфетамин (2,5 мг/кг, *и.п.*). Пример-2 противодействовал эффекту амфетамина на локомоцию у крыс. Результаты показывают, что пример-2 может быть потенциально полезен для лечения шизофрении (фиг. 1).

Пример-52: Анализ с использованием тест вращающегося стержня на крысах

Тест с вращающимся стержнем использовался для изучения возможного эффекта

примера-2 на координацию движений. За двадцать часов до теста крыс обучали оставаться на вращающемся стержне (4 об./мин) аппарата rotarod (TSE Systems; GmHb, Германия). Животных, которые успешно продержались на вращающемся стержне в течение 60 секунд (из 4 испытаний на животное), отбирали для дальнейшего исследования. Животных, не завершивших 60-секундный период в 4 вариантах, исключали из исследования. На следующий день проводили одно испытание. Для дальнейшего исследования были отобраны животные, которые смогли удержаться на вращающемся стержне в течение 60 секунд. Животным вводили пример-2 или носитель за 60 мин до испытания. Отмечали задержку падения с вращающегося стержня.

Результаты: В дозах 3 и 10 мг/кг не наблюдали заметных эффектов на двигательную координацию, что позволяет предположить разделение между дозами, которые обеспечивают эффективность, и побочными эффектами (фиг. 2).

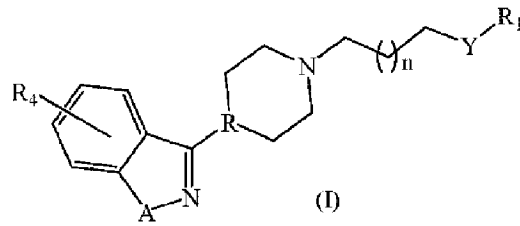
Пример-53: Индуцированное ресерпином накопление ДОФА

Самцам крыс Wistar предварительно вводили резерпин (5 мг/кг, подкожно) примерно за 18 часов до умерщвления, после чего их не кормили до момента умерщвления. Пример-2 (3 мг/кг, *n.o.*) и (3-(3-гидроксифенил)-N-п-пропилпиперидине (3-PPP); 30 мг/кг, *s.c.*) вводили за 1,16 ч и 1 ч соответственно до умерщвления. Галоперидол (0,5 мг/кг, *n.k.*) использовали в качестве положительного контроля и вводили за 10 минут до 3-PPP в отдельной группе животных. Затем за 0,5 ч до умерщвления вводили 3-гидроксипропилбензилгидразин дигидрохлорид (NSD-1015; 100 мг/кг, подкожно). Каждую крысу умерщвляли, мозг удаляли, а затем выделяли полосатое тело. Ткань немедленно взвешивали и гомогенизировали в 0,1 н перхлорной кислоте с помощью ультразвукового дезинтегратора, охлаждая при этом льдом. Гомогенат центрифугировали при 4°C при 20000 g в течение 15 мин. Супернатант анализировали на уровень дигидроксифенилаланина (ДОФА) с помощью ВЭЖХ-ЭЗД.

Результаты: Лечение резерпином привело к повышению уровня ДОФА в полосатом теле примерно на 194%. Однако 3-PPP, агонист дофаминовых рецепторов, на 77% снижал индуцированное резерпином накопление ДОФА. Предварительная обработка примером-2 привела к 25% блокаде эффектов 3-PPP. Результаты текущего исследования показывают, что пример-2 может вести себя как частичный агонист *in vivo* дофаминового рецептора D₂ (фиг. 3).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



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

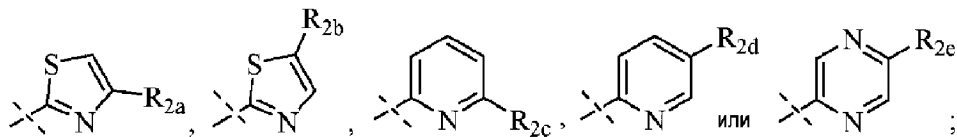
A представляет собой O или S;

R представляет собой N или CH;

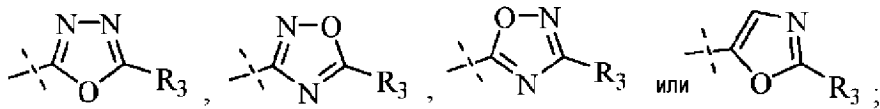
Y выбран из -CH₂-, -O-, NH или -N(C₁₋₄ алкил)-;

n представляет собой целое число от 0 до 2;

R₁ выбран из:



где R_{2a}, R_{2b}, R_{2c}, R_{2d} и R_{2e} каждый независимо выбран из:



“-----” представляет собой точку присоединения;

R₃ в каждом случае независимо выбран из водорода, -(C₁₋₄)алкила или -(C₃₋₆)циклоалкила; и

R₄ выбран из водорода, галогена, -(C₁₋₄)алкила, -(C₃₋₆)циклоалкила или гидроксид-(C₁₋₄)алкила.

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

3-(4-{3-[4-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазола;

3-(4-{2-[4-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-этил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазола;

3-(4-{3-[4-(5-циклопропил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазола;

3-(4-{3-[5-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазола;

3-(4-{3-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-

1-ил)-бензо[d]изотиазола;

3-(4-{3-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-

1-ил)-бензо[d]изотиазола;

3-{4-[3-(4-оксазол-5-ил-тиазол-2-илокси)-пропил]-пиперазин-1-ил}-

бензо[d]изотиазола;

3-(4-{3-[6-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-

пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазола;

3-(4-{3-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-

пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазола;

3-(4-{3-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиразин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-

1-ил)-бензо[d]изотиазола;

3-{4-[3-(5-оксазол-5-ил-пиридин-2-илокси)-пропил]-пиперазин-1-ил}-

бензо[d]изотиазола;

6-фтор-3-(1-{3-[4-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-

пиперидин-4-ил)-бензо[d]изоксазола;

6-фтор-3-(1-{3-[5-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-

пиперидин-4-ил)-бензо[d]изоксазола;

6-фтор-3-(1-{3-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-

пиперидин-4-ил)-бензо[d]изоксазола;

6-фтор-3-(1-{3-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-

пиперидин-4-ил)-бензо[d]изоксазола;

6-фтор-3-{1-[3-(4-оксазол-5-ил-тиазол-2-илокси)-пропил]-пиперидин-4-ил}-

бензо[d]изоксазола;

6-фтор-3-{1-[3-(5-оксазол-5-ил-пиридин-2-илокси)-пропил]-пиперидин-4-ил}-

бензо[d]изоксазола;

3-(4-{3-[6-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-

пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазола;

3-(4-{3-[6-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-

пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазола;

3-{4-[3-(4-[1,2,4]оксадиазол-3-ил-тиазол-2-илокси)-пропил]-пиперазин-1-ил}-

бензо[d]изотиазола; и

3-{4-[3-(6-[1,2,4]оксадиазол-3-ил-пиридин-2-илокси)-пропил]-пиперазин-1-ил}-

бензо[d]изотиазола.

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

3-(4-{3-[4-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-

1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалата;

3-(4-{2-[4-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-этил}-пиперазин-1-

ил)-бензо[d]изотиазол оксалата;

3-(4-{3-[4-(5-циклопропил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-

пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалата;

3-(4-{3-[5-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалата;

3-(4-{3-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалата;

3-(4-{3-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалата;

3-{4-[3-(4-оксазол-5-ил-тиазол-2-илокси)-пропил]-пиперазин-1-ил}-бензо[d]изотиазол оксалата;

3-(4-{3-[6-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалата;

3-(4-{3-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалата;

3-(4-{3-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиразин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалата;

3-{4-[3-(5-оксазол-5-ил-пиридин-2-илокси)-пропил]-пиперазин-1-ил}-бензо[d]изотиазол оксалата;

6-фтор-3-(1-{3-[4-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперидин-4-ил)-бензо[d]изоксазол оксалата;

6-фтор-3-(1-{3-[5-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперидин-4-ил)-бензо[d]изоксазол оксалата;

6-фтор-3-(1-{3-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперидин-4-ил)-бензо[d]изоксазол оксалата;

6-фтор-3-(1-{3-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-тиазол-2-илокси]-пропил}-пиперидин-4-ил)-бензо[d]изоксазол оксалата;

6-фтор-3-{1-[3-(4-оксазол-5-ил-тиазол-2-илокси)-пропил]-пиперидин-4-ил}-бензо[d]изоксазол оксалата;

6-фтор-3-{1-[3-(5-оксазол-5-ил-пиридин-2-илокси)-пропил]-пиперидин-4-ил}-бензо[d]изоксазол оксалата;

3-(4-{3-[6-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалата;

3-(4-{3-[6-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиридин-2-илокси]-пропил}-пиперазин-1-ил)-бензо[d]изотиазол оксалата;

3-{4-[3-(4-[1,2,4]оксадиазол-3-ил-тиазол-2-илокси)-пропил]-пиперазин-1-ил}-бензо[d]изотиазол оксалата; и

3-{4-[3-(6-[1,2,4]оксадиазол-3-ил-пиридин-2-илокси)-пропил]-пиперазин-1-ил}-бензо[d]изотиазол оксалата.

4. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-3, и фармацевтически приемлемые эксципиенты

или носители.

5. Фармацевтическая композиция по п. 4 для применения в лечении заболевания или расстройства, выбранного из шизофрении, психоза, биполярного расстройства, расстройств настроения, депрессии, тревожности, расстройств сна, сексуальных расстройств, симптомов при воздержании от наркотической зависимости, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, нейропсихиатрических расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции и сосудистой деменции.

6. Способ лечения заболевания или расстройства, выбранного из шизофрении, психоза, биполярного расстройства, расстройств настроения, депрессии, тревожности, расстройств сна, сексуальных расстройств, симптомов при воздержании от наркотической зависимости, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, нейропсихиатрических расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции и сосудистой деменции, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его изотопной формы, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-3.

7. Применение соединения формулы (I), или его изотопной формы, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-3, для получения лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, выбранного из шизофрении, психоза, биполярного расстройства, расстройств настроения, депрессии, тревожности, расстройств сна, сексуальных расстройств, симптомов при воздержании от наркотической зависимости, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, нейропсихиатрических расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции и сосудистой деменции.

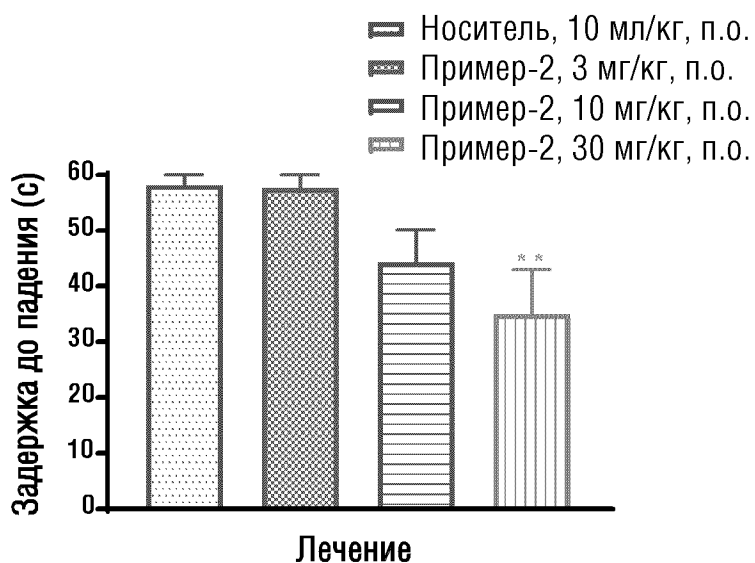
По доверенности

ФИГ.1



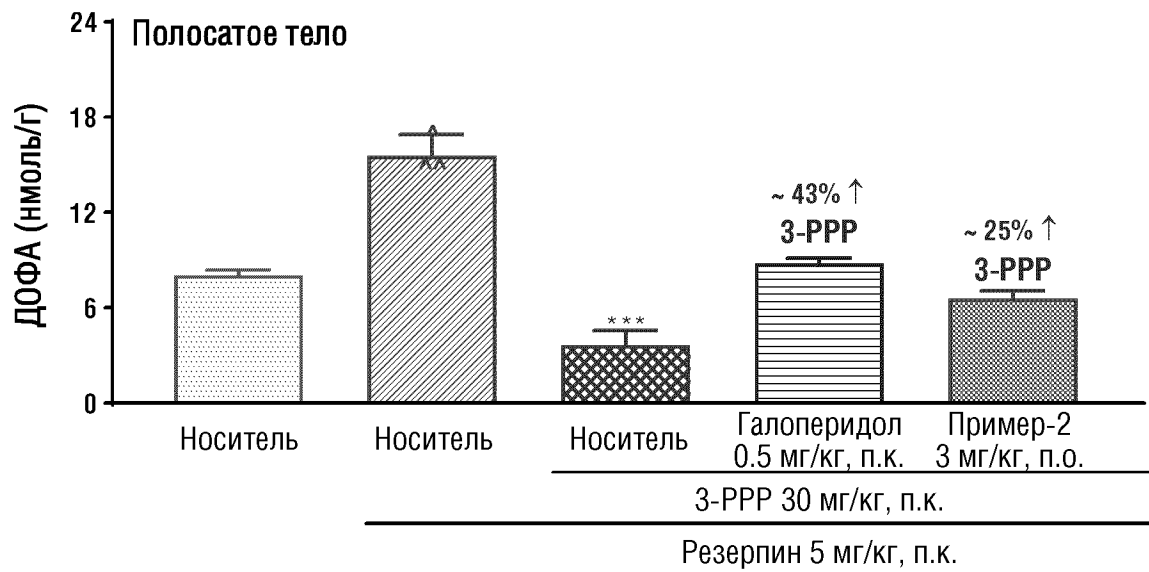
Данные представляют собой среднее значение \pm SEM пройденного расстояния (см),
 *** $P < 0,001$, **** $P < 0,0001$ vs. амфетамин (2,5 мг/кг, и.п.), однофакторный дисперсионный анализ с последующим тестом множественных сравнений Даннетта ($n=8$)

ФИГ.2



Данные представляют собой среднее значение \pm SEM задержки до падения (с),
 ** $P < 0,01$, vs. носитель, однофакторный дисперсионный анализ с последующим тестом множественных сравнений Даннетта ($n=8$)

ФИГ.3



Результаты представлены в виде среднего значения \pm SEM (n=5/группа). $^{^^}p < 0,001$ Vs только носитель (непарный t-критерий); $^{***}p < 0,001$ Vs резерпин (апостериорный критерий Даннетта)