



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **315652**

(13) B1

(51) Int Cl⁷

C 07 D 333/66, 409/12, A 61 K 31/495

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19961077	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	1996.03.15	(85) Videreføringsdag	1995.03.17, US, 413818
(24) Løpedag	1996.03.15	(30) Prioritet	
(41) Alm. tilgj.	1996.09.18		
(45) Meddelt dato	2003.10.06		

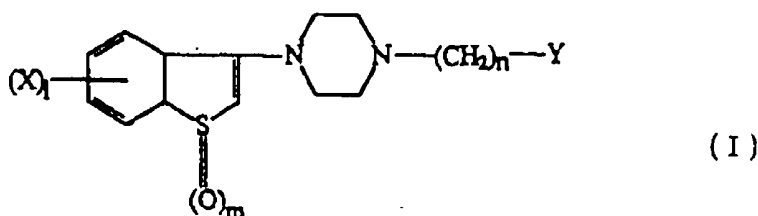
(71) Patenthaver	Aventis Pharmaceuticals Inc, Route 202-206, Somerville, NJ 08876, US
(72) Oppfinner	Nicholas Joseph Hrib, Somerville, NJ 08876, US John G Jurcak, Bethlehem, PA 18017, US Abdul E Murtlib, Bedminister, NJ 07921, US
(74) Fullmektig	Zacco Norway AS, 0106 Oslo

(54) Benevnelse **Substituerte benzotienylpiperaziner, deres anvendelse som medikamenter, fremgangsmåter for fremstilling samt farmasøytiske sammensetninger inneholdende disse**

(56) Anførte publikasjoner EP B1 570850

(57) Sammendrag

Oppfinnelsen angår forbindelser med formel I hvori



X er hydrogen, halogen, hydroksy, (C₁-C₆)alkoksy, amino eller trifluormetyl;
og

Y er -CN eller -NR¹R²;

der

l er et helt tall 1 eller 2;

m er et helt tall 0, 1 eller 2;

n er et helt tall 2, 3 eller 4, unntatt når Y er CN, idette tilfelle kan n også være 1;

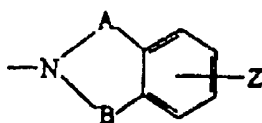
R¹ er hydrogen, (C₁-C₆)alkyl eller (C₁-C₆)alkyl- karbonyl;

R² er hydrogen, (C₁-C₁₀)alkylkarbonyl,

(C₃-C₁₂)cykloalkylkarbonyl, hydroksy- (C₁-C₆)alkylkarbonyl,

fenylkarbonyl, tienylkarbonyl eller benzotienylkarbonyl; eller

R¹ og R² sammen med nitrogenatomet som de er knyttet til danner ringen der



A er C=O eller CH₂; Og

B er C=O, CHOH, CH₂ eller CH₂CH₂; Og

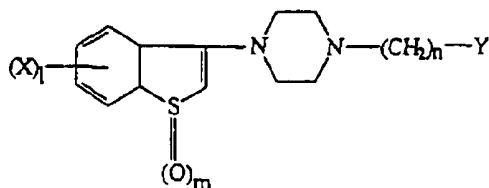
Z er hydrogen, halogen, hydroksy, (C₁-C₆)alkoksy, amino eller trifluor; og farmasøytisk aksepterbare syreaddisjonssalter derav, farmasøytiske sammensetninger derav og deres anvendelse ved behandling av psykoser.

Oppfinnelsen angår benzotienylpiperaziner. Mer spesifikt angår foreliggende oppfinnelse benzotienylpiperaziner som har antipsykotisk aktivitet, deres anvendelse for fremstilling av antipsykotiske medikamenter, fremgangsmåte for fremstilling samt farmasøytiske sammensetninger inneholdende disse.

Den terapeutiske behandling av schizofrene pasienter ved administrering av neuroleptiske medikamenter, slik som klorpromazin, haloperidol, sulpirid og kjemisk nært beslektede forbindelser er kjent innenfor fagområdet. Selv om kontroll av schizofrene symptomer har vært vellykket, har behandling med disse medikamentene ikke helbredet den psykotiske pasienten, som nesten sikkert vil få tilbakefall dersom medikamenteringen blir avsluttet. Det eksisterer således et fortsatt behov innenfor faget for antipsykotiske medikamenter for behandling av psykoser.

Noen av de kjente neuroleptiske midlene medfører uønskede bivirkninger. Bivirkningene av mange antipsykotiske medikamenter innbefatter for eksempel såkalte ekstrapyramidale symptomer slik som stivhet og skjelving, kontinuerlig rastløs gange, tardiv dyskinesi som forårsaker ansiktsgrimaser og ufrivillige bevegelser av ansikt og ekstremiteter. Ortostatisk hypertensjon er også vanlig. Det eksisterer således et behov innenfor fagområdet for antipsykotiske medikamenter som innebærer færre og mindre alvorlige utslag av disse vanlige bivirkningene.

Foreliggende oppfinnelse hjelper til å oppfylle disse behovene innenfor fagområdet ved å skaffe til veie en forbindelse med formel (I)



hvor i

X er hydrogen, halogen, og

Y er -CN eller -NR¹R²;

5

der

l er 1;

m er 0 eller 2;

10

n er et heltall 2, 3 eller 4,

R¹ er hydrogen, (C₁-C₆)alkyl eller (C₁-C₆)alkylkarbonyl;

R² er hydrogen, (C₁-C₁₀)alkylkarbonyl, (C₃-C₁₂)cyklo-

alkylkarbonyl, hydroksy-(C₁-C₆)alkylkarbonyl,

substituert fenylkarbonyl, hvor fenylgruppen er

15

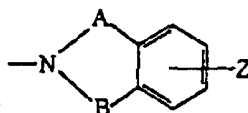
substituert med 1 gruppe valgt fra fenyl og 2(4'-

trifluormetyl)fenyl, tienylkarbonyl, benzotienylkar-

bonyl eller

R¹ og R² tatt sammen med nitrogenatomet som de er festet til
danner ringen

20



der

25

A er C = O eller CH₂; og

B er CHOH, CH₂ eller CH₂CH₂; og

Z er hydrogen;

og farmasøytisk aksepterbare syreaddisjonssalter derav med

30

det forbehold

at når

l = 0 og n er 4, kan R¹ og R² ikke begge være
hydrogen, og når

35

A er C = O, kan B ikke være CH₂ eller CH₂CH₂.

Oppfinnelsen angår også anvendelse av en forbindelse ifølge oppfinnelsen og fremstilling av et medikament for behandling av psykoser.

- 5 Oppfinnelsen skaffer også til veie en farmasøytisk sammensetning som omfatter en farmasøytisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen. I en utførelsesform av oppfinnelsen er den farmasøytiske sammensetningen en antipsykotisk sammensetning som omfatter en forbindelse i
10 oppfinnelsen i en mengde som er tilstrekkelig til å frembringe en antipsykotisk effekt.

- I tillegg kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes i en fremgangsmåte for å behandle psykoser som
15 omfatter administrering til en pasient en farmasøytisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen.

- Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan inneholde en lang rekke forskjellige substituenten og kjemiske grupper.

- 20 Begrepet "alkyl" slik det her blir anvendt refererer til en rettkjedet eller forgrenet hydrokarbongruppe som ikke inneholder noe umetting, slik som for eksempel metyl, etyl, isopropyl, propyl, 2-butyl, t-butyl, neopentyl eller heksyl.

- 25 Begrepet "cykloalkyl" slik det her blir anvendt refererer til en monocyklisk eller flercyklisk hydrokarbonring slik som for eksempel cyklopropyl, cykloheksyl eller adamantyl.

- 30 Begrepet "alkoksy" slik det her blir anvendt refererer til en enverdig substituent som omfatter en alkylgruppe bundet gjennom et eteroksygen som har sin frie valensbinding fra oksygen, slik som for eksempel metoksy, etoksy, propoksy, butoksy, pentoksy eller heksyloksy.

- 35 Begrepet "alkylkarbonyl" slik det her blir anvendt refererer til en enverdig substituent som omfatter en alkylgruppe

bundet gjennom en karbonylgruppe, og som har sin frie valensbinding fra karbonylgruppen, slik som for eksempel acetyl, propionyl eller isopropylkarbonyl.

5 Begrepet "fenyl" slik det her blir anvendt refererer til usubstituert fenyl eller fenyl substituert med 1 gruppe valgt fra 2(4'-trifluormetylphenyl, fenyl og tienylkarbonyl.

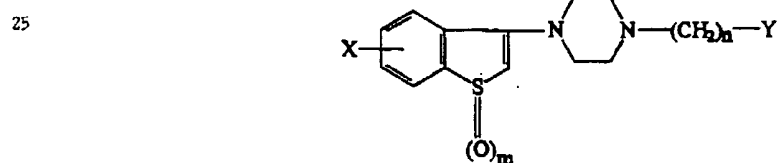
10 Begrepet "tienyl" slik det her blir anvendt refererer til usubstituert tiofen.

Begrepet "benzotienyl" slik det her blir anvendt refererer til usubstituert benzotiofen.

15 Dersom annet ikke er angitt, refererer begrepet "halogen" slik det her blir anvendt til fluor, klor, jod og brom.

I hele beskrivelsen og de etterfølgende kravene skal en gitt kjemisk formel eller navn omfatte alle geometriske, optiske og stereoisomerer av disse der slike isomerer eksisterer.

I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen har forbindelsen formel



hvor

30 X er halogen;
 m er 0 eller 2;
 n er 2, 3 eller 4;
 R¹ er hydrogen eller (C₁-C₆)alkylkarbonyl; og
 35 R² er hydrogen, (C₁-C₁₀)alkylkarbonyl, (C₃-C₁₂)cyklo-alkylkarbonyl, hydroksy(C₁-C₆)-alkylkarbonyl, tienylkarbonyl eller benzotienylkarbonyl; og

farmasøytisk aksepterbare syreaddisjonssalter.

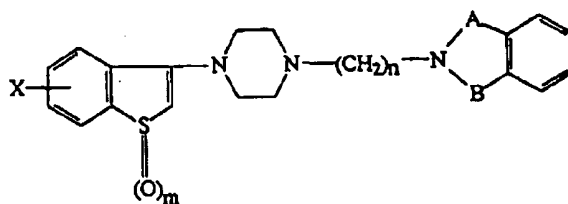
Det er foretrukket i denne utførelsesformen at

X er halogen;
m er 0; og
n er 4.

Det er mest å foretrekke at

X er 6-F;
R¹ er hydrogen eller acetyl; og
R² er hydrogen, isopropylkarbonyl, adamantylkarbonyl, 4-fluorfenylkarbonyl, 2-tienylkarbonyl, 2-benzotienylkarbonyl, 2-hydroksy-2-metyl-etylkarbonyl eller 2-[4'-(trifluormetyl)1,1'-bifenyl].

I en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er forbindelser med formel



hvor

X er halogen;
m er 0 eller 2;
n er 2, 3 eller 4;
A er C = O eller CH₂;
B er CHOH, CH₂ eller CH₂CH₂; og deres farmasøytisk aksepterbare syreaddisjonssaltene.

I denne utførelsesformen er det fordelaktig at

X er halogen;

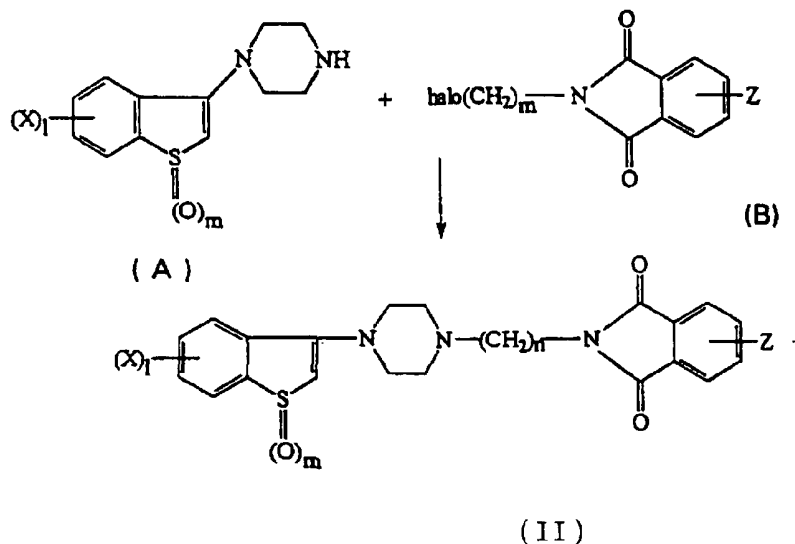
m er 0; og
n er 4.

I denne utførelsesformen er det mest fordelaktig at

X er 6-F;
m er 0;
n er 4;
A er C = O eller CH₂; og
B er CHOH eller CH₂.

Forbindelsene i oppfinnelsen blir fremstilt på følgende måte. Substituentene R¹, R², A, B, X, Y og Z og heltallene l, m og n er som definert over dersom annet ikke er angitt.

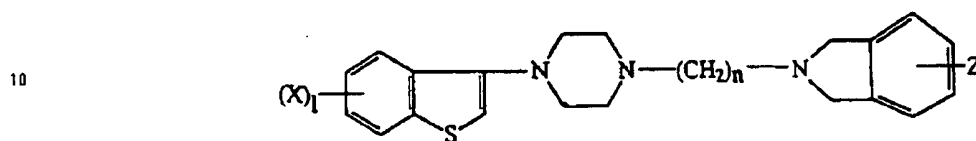
Forbindelsene i oppfinnelsen blir fremstilt ved først å reagere en egnet substituert 1-(benzo[b]tien-3-yl)-piperazin (A) med et passende haloalkylftalimid (B) for å oppnå forbindelsen med formel II.



Reaksjonen blir typisk gjennomført i et egnet oppløsningsmiddel slik som acetonitril eller dimetylformamid (DMF) i nærvær av en syreoppfanger, slik som for eksempel kaliumkarbamat eller natriumkarbonat, og en mindre mengde kalium-

jodid eller natriumjodid ved temperaturer fra ca. 20°C til ca. 100°C, fortrinnsvis fra ca. 25°C til ca. 90°C, mest å foretrekke ca. 75 til 85°C.

- 5 Forbindelse II blir redusert med et egnet reduksjonsmiddel slik som litiumaluminiumhydrid for å skaffe til veie isoindolene med formel III.

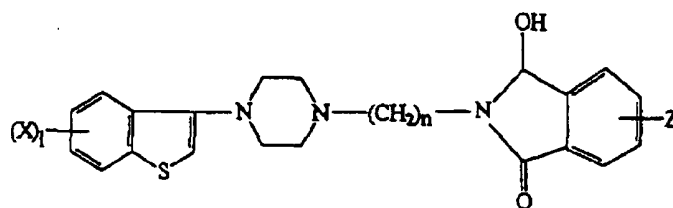


(III)

- 15 Reaksjonen blir typisk gjennomført i et ikkeprotisk organisk oppløsningsmiddel slik som tetrahydrofuran (THF) ved en temperatur fra ca. 25°C til ca. 75°C, fortrinnsvis ca. 50°C.

Alternativt blir reduksjonen gjennomført med natriumborhydrid
20 i et protisk oppløsningsmiddel slik som metanol eller etanol eller blandinger av alkanoler og andre organiske oppløsningsmidler slik som diklormetan eller kloroform ved en temperatur fra ca. 0°C til ca. 80°C, fortrinnsvis ca. 50°C for å skaffe til veie en hydroksylaktam med formel IV.

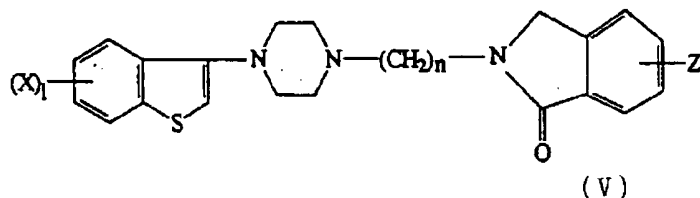
25



(IV)

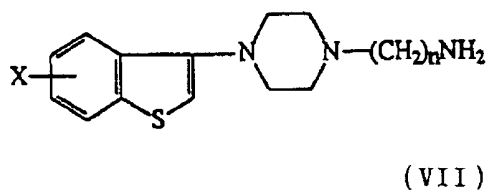
- Forbindelsen med formel IV blir videre redusert ved å anvende en trialkylsilan slik som trietyltilan og en organisk
35 karboksylsyre slik som trifluoreddiksyre for å gi laktam med formel V.

8



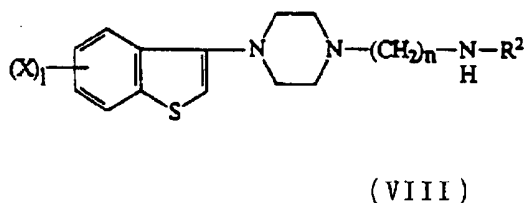
Reaksjonen blir typisk gjennomført i et organisk oppløsningsmiddel slik som diklormetan ved en temperatur fra ca. 0°C til ca. 25°C.

Alternativt kan forbindelsen med formel II bli behandlet suksessivt med natriumborhydrid og eddiksyre for å skaffe til veie et primært amin med formel VII.



Reaksjonen blir typisk gjennomført i en alkohol og vann, fortrinnsvis 6:1 isopropanol/vann ved en temperatur fra ca. 20°C til ca. 80°C.

Forbindelsen med formel VII blir reagert med et organisk syreklorid for å gi en forbindelse med formel VIII.

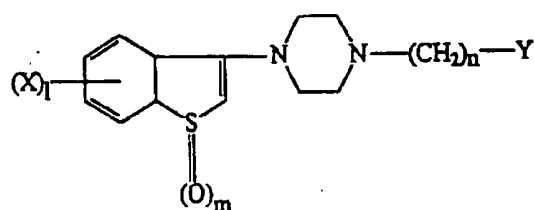


der R² er som definert over.

Reaksjonen blir typisk gjennomført i et ikkeprotisk organisk oppløsningsmiddel slik som diklormetan i nærvær av en

syreoppfanger slik som et tertiært amin, for eksempel trietylamin, ved en temperatur fra ca. 0°C til ca. 30°C, fortrinnsvis ca. 20°C.

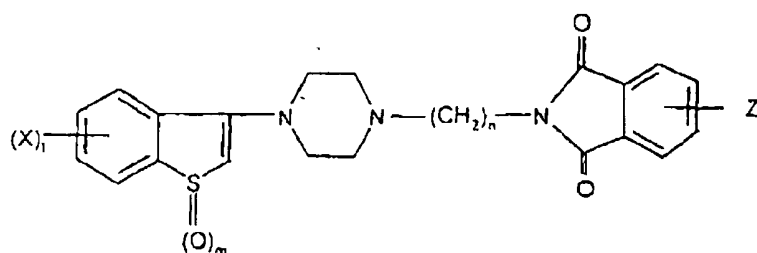
- 5 Forbindelsen med formel VIII blir videre acylert med et ulikt organisk syreklorid under betingelsene som er beskrevet over for å gi en forbindelse med formel I hvori R^1 ikke er hydrogen.



(I)

Oppfinnelsen angår følgelig også en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser ifølge oppfinnelsen, kjennetegnet ved at den omfatter at man

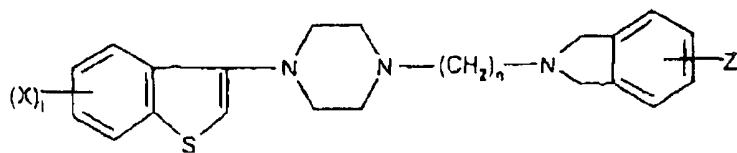
- a) reagerer en forbindelse med formel II



(II)

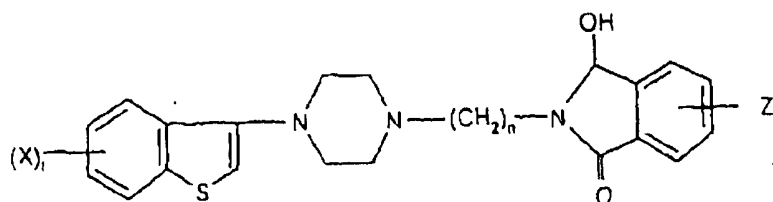
der X, Z og heltallene l, m og n er som definert i krav 1, med et egnet reduksjonsmiddel i et organisk oppløsningsmiddel for å danne forbindelsen med formel III

10



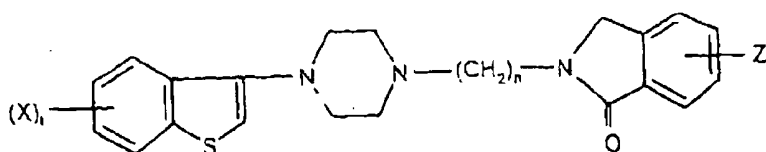
(III)

eller forbindelsen med formel IV



(IV)

og, eventuelt redusere forbindelsen med formel IV for å danne
forbindelsen med formel V

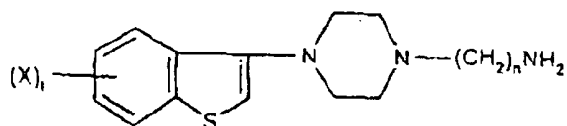


(V)

30 eller

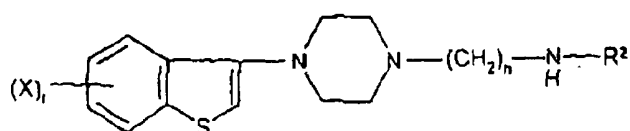
- b) reagere en forbindelse med formel II som definert i
del (a) over med natriumborhydrid og eddiksyre i et
egnet oppløsningsmiddel for å danne forbindelsen med
formel VII
- 35

11



(VII)

og, eventuelt reagere forbindelsen med formel VII med
et organisk syreklorid for å danne forbindelsen med
formel VIII



(VIII)

der R^2 er som definert i krav 1.

Sulfoksidene og sulfonene i oppfinnelsen blir fremstilt fra
forbindelser med formel I der $m = 0$ eller ved hjelp av kjent
teknikk, for eksempel som beskrevet i US-A-5.240.927.

Utgangsforbindelsene for formel A er kjent innenfor fag-
området, for eksempel er fremstillinger og litteratur-
referanser dekket i US-A-5.240.927 og referanselisten som der
er sitert.

Forbindelsene i oppfinnelsen er nyttig for behandling av
psykoser i kraft av deres evne til å utløse en antipsykotisk
respons i pattedyr. Antipsykotisk aktivitet blir bestemt i
museklatringsanalysen ved en fremgangsmåte som tilsvarer den
som er beskrevet av P. Protais, et al., Psychopharmacol.,
50:1 (1976) og B. Costall, Eur. J. Pharmacol., 50:39 (1978).

Aktuelle CK-1 hann-mus (23-27 g) blir oppstallet i grupper
under standard laboratoriebetingelser. Musene blir indi-

viduelt plassert i trådmaskede bur (10,2 cm x 25,4 cm) og fikk anledning til en times tilpasning og utforskning av det nye miljøet. Apomorfin ble injisert subkutant ved 1,5 mg/kg, en dose som forårsaker klatring av alle subjektene i 30 minutter. Forbindelsene som skulle bli undersøkt for antipsykotisk aktivitet ble injisert intraperitonealt eller gitt ved orale doser i forskjellige tidsintervaller, f. eks. 30 minutter, 60 minutter, etc. forut for apomorfinutfordringen ved en screening-dose på 10-60 mg/kg.

For evaluering av klatring ble 3 avlesninger tatt ved 10, 20 og 30 minutter etter apomorfinadministrering i henhold til følgende skala:

KLATREOPPFØRSEL	VURDERING
MUS MED:	
4 poter på bunnen (ingen klatring)	0
2 poter på veggen (steiling)	1
4 poter på veggen (full klatring)	2

Mus som konsekvent klatrer før injeksjon av apomorfin blir fjernet.

Med fullutviklet apomorfinklatring er dyrene som henger på burveggene relativt ubevegelige over lengre tidsperioder. I motsetning til dette varer klatring som mer skyldes motorstimulering vanligvis noen få sekunder.

Klatringsvurderingene blir individuelt vurdert (maksimum vurdering: 6 pr. mus i løpet av 3 avlesninger) og totalvurdering av kontrollgruppen (bærer intraperitonealt-apomorfin subkutant) blir satt til 100 %. Prosentrespons ved en dose på 20 mg/kg eller ED₅₀ verdier med 95 % sikkerhetsgrenser, beregnet ved en lineær regresjonsanalyse, av noen av

forbindelsene i foreliggende oppfinnelse så vel som et standard antipsykotisk middel er presentert i Tabell 1.

5

10

15

20

25

30

35

TABELL I

5	ANALYSEFORBINDELSE	MUS SOM KLATRE
		ED ₅₀ mg/kg, ip ved 30 eller % t ₂₀ 20 ip ved 30
	N-[2-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperaziny]l]-etyl]-ftalimid	-25 % -25 %
10	2-[2-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperaziny]l]-etyl-2,3-dihydro-3-hydroksy-1H-isoindol-1-on	-43 % ved 20 ip ved 30
	2-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperaziny]butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion	-100 %
15	N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperaziny]butyl]-acetamid	1,35 (1,1-1,67)MPK,1pv30
20	N-acetyl-N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-yl)-1-piperaziny]butyl]-2-metyl-propanamid	-75 % ved 20 ip ved 30
	4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperazinbutanamin (Z)-2-buten-dioat	-34 % ved 20 mpk, ip
25	N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperaziny]butyl]-2-metyl-propanamid	1,3 mg/kg, ip.
	N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperaziny]butyl]-adamantan-1-karboksamidmaleat	-79 ved 20 mg/kg, ip.
30	N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperaziny]butyl]-2-tiohen-ip karboksamid (Z)-2-butendioat (1:1)	-100 % ved 20 mg/kg,
35	4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-[4-(isoindol-2-yl)butyl]piperazin (Z)-ip. 2-butendioat (1:2)	-33 % ved 20 mg/kg,
	Sulpirid	14,5 mg/kg ip

Antipsykotisk respons ble oppnådd når forbindelsene i foreliggende oppfinnelse ble administrert til et subjekt som krever slik behandling som en effektiv oral, parenteral eller intravenøs dose med fra 0,01 til 50 mg/kg kroppsvekt pr. dag. Det er imidlertid underforstått at for et hvilket som helst spesielt subjekt må spesifikke doseringssystemer justeres i henhold til individuelt behov og den profesjonelle vurdering hos personen som administrerer eller overvåker administrering av forannevnte forbindelse. Det er underforstått at doseringen som her er fremsatt bare er eksempler og at de ikke i noen som helst grad begrenser rekkevidden eller gjennomføring av oppfinnelsen.

Effektive mengder av forbindelsene i foreliggende oppfinnelse kan bli administrert til et subjekt ved en hvilken som helst av flere metoder, for eksempel oralt som i kapsler eller tabletter, parenteralt i form av sterile oppløsninger eller suspensjoner og i noen tilfeller intravenøst i form av sterile oppløsninger.

Forbindelsene i foreliggende oppfinnelse, selv om de er effektive i seg selv, kan bli formulert og administrert i form av deres farmasøytisk aksepterbare addisjonssalter når formålet er stabilitet, hensiktsmessighet ved krystallisasjon, øket oppløselighet og lignende. Foretrukkede farmasøytisk aksepterbare addisjonssalter innbefatter salter av mineralsyre, f.eks. saltsyre, svovelsyre, salpetersyre og lignende, så vel som organiske syrer slik som salter av toverdige karboksylsyrer, for eksempel maleinsyre, fumarsyre, og salter av treverdige karboksylsyrer, slik som karboksyravsyre, sitronsyre og lignende.

Effektive mengder av forbindelsene i oppfinnelsen kan bli administrert oralt, for eksempel med et inert fortynningsmiddel eller med en spiselig bærer. De kan bli innelukket i

gelatinkapsler eller presset sammen til tabletter. Når formålet er oral terapeutisk administrering, kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen bli inkorporert med en eksipient og anvendt i form av tabletter, trokéer, kapsler, eliksirer, suspensjoner, sirup, kjeks, tyggegummi og lignende. Disse preparatene bør inneholde minst 0,5 % aktive forbindelser ifølge oppfinnelsen.

Tabletter, piller, kapslet, trokéer og lignende kan også inneholde følgende ingredienser: et bindemiddel, slik som mikro-krystallinsk cellulose, tragantgummi eller gelatin; en eksipient, slik som stivelse eller laktose; et disintegreringsmiddel slik som algininsyre, Primogel, maisstivelse og lignende; et smøremiddel slik som magnesiumstearat eller Sterotes; et glidemiddel slik som kolloidal silisiumdioksid; og et søtningsmiddel som sukrose; eller sakkarin, eller et aromamiddel, som peppermynte, metylsalicylat eller appelsin-aroma. Når doseringsenhetsformen er en kapsel, kan den inneholde, i tillegg til materialer av ovenfornevnte type, en flytende bærer slik som en fettolje. Andre doseringsenhetsformer kan inneholde forskjellige materialer som modifiserer den fysikalske formen av doseringsenheten, for eksempel som belegg. Tabletter eller piller kan således bli belagt med sukker, skjellakk eller andre enteriske beleggingsmidler. En sirup kan inneholde, i tillegg til de aktive forbindelsene, sukrose som et søtningsmiddel og visse preservativer, farger, fargestoffer og aromaer. Materialer som bli anvendt til å fremstille disse forskjellige sammensetningene må være farmasøytisk rene og ikke-toksiske i de anvendte mengdene.

Når formålet er parenteral terapeutisk administrering, kan den aktive forbindelsen ifølge oppfinnelsen bli inkorporert i en oppløsning eller suspensjon. Disse preparatene bør inneholde minst 0,1 % aktiv forbindelse, men kan variere mellom 0,5 og ca. 50 % av vekten. Mengden av de aktive forbindelsene i slike sammensetninger er slik at en egnet dosering vil bli oppnådd. Foretrukkede sammensetninger og

preparater ifølge foreliggende oppfinnelse blir fremstilt slik at en parenteral doseringsenhet inneholder mellom 0,5 til 100 mg aktiv forbindelse.

- 5 Oppløsninger eller suspensjoner kan også innbefatte følgende komponenter: et sterilt fortynningsmiddel, slik som vann for injeksjon, saltoppløsning, fikserte oljer, polyetylen-glykoler, glycerin, propylenglykol eller andre syntetiske oppløsningsmidler; antibakterielle midler slik som benzyl-
10 alkohol eller metylparabener; antioksidanter slik som askorbinsyre eller natriumbisulfitt; chelateringsmidler slik som etylendiamintetraeddiksyre; buffere slik som acetater, citrater eller fosfater, og midler for justering av tonisitet slik som natriumklorid eller dekstrose. Parenterale prepa-
15 rater kan bli innelukket i ampuller, dispenserbare sprøyter eller mangedose medisinglass laget av glass eller plast.

- Følgende eksempler er illustrative for oppfinnelsen. Alle
temperaturer er gitt i grader Celsius (°C) dersom annet ikke
20 er angitt.

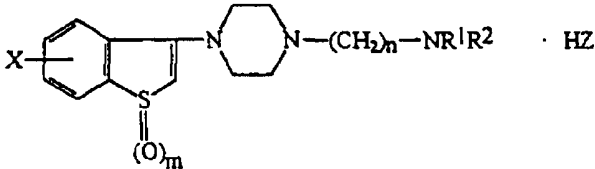
25

30

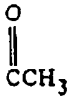
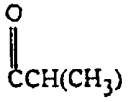
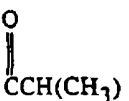
35

TABELL 2

5



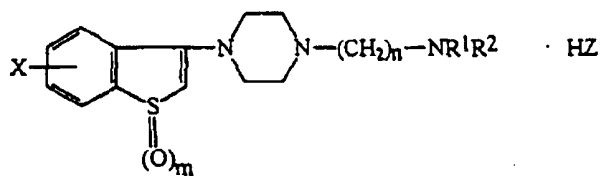
10

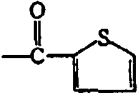
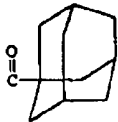
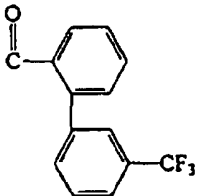
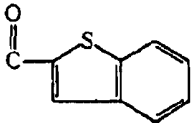
EKS. NR.	X	m	n	R ¹	R ²	HZ
2.	6 - F	0	4	H	H	-
3.	6 - F	0	4	H		-
4.	6 - F	0	4			-
5.	6 - F	0	4		H	-

25

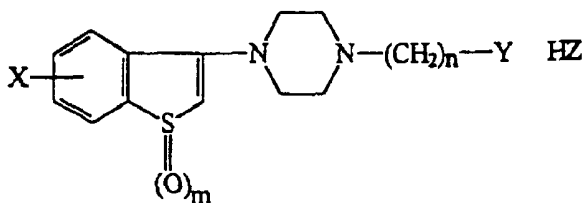
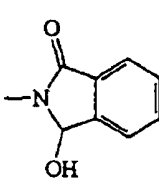
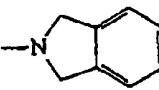
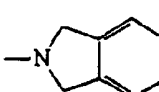
30

35



7.	6 - F	0	4	H		$\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$
8.	6 - F	0	4	H		$\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$
11.	6 - F	0	4	H	$\text{O}=\text{C}-\text{CC}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	
12.	6 - F	0	4	H		$\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$
13.	6 - F	0	4	H		$\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

TABELL 3

					
EKS. NR.	X	m	n	Y	HZ
1.	6-F	0	2		-
6.	6-F	0	4		-
9.	6-F	0	3	C≡N	C ₄ H ₄ O ₄
10.	6-F	0	4		2 C ₄ H ₄ O ₄

EKSEMPEL 1

2-[2-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperaziny]-etyl-2,3-dihydro-3-hydroksy-1H-isoindol-1-on

5

Til en omrørt suspensjon av N-[2-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperaziny]-etyl]ftalimid (2,7 g, 6,6 mmol) i en blanding av 200 ml absolutt EtOH og 50 ml CH₂Cl₂ under N₂ ble det tilsatt natriumborhydrid (0,56 g, 14,8 mmol) i en
10 porsjon. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter, og under denne tidsperioden oppløste de faste stoffene seg. På slutten av 15 minutter viste TLC [silika, 1:1 heptan:EtOAc] at ikke noe utgangsmateriale var igjen og en hoved, lavere R_f flekk hadde fremkommet.

15

Oppløsningen ble konsentrert i vakuum til et faststoff som ble filtrert gjennom en silikapute ved å anvende EtOAc elueringsmiddel. Filtratet ble konsentrert til et gulaktig faststoff. Dette råproduktet ble trituret med EtOAc, og det
20 hvite faste stoffet som ble oppnådd ble samlet og tørket i vakuum. Dette skaffet til veie et første resultat på 1,56 g (3,79 mmol, 57,50 %) av rent produkt, smp. 188-190°C.

ANALYSE:

25 Beregnet for C₂₂H₂₂FN₃O₂S: 64,21 % C 5,39 % H 10,21 % N
Funnet: 63,95 % C 5,19 % H 10,03 % N

EKSEMPEL 2

4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperazinbutanamin (Z)-2-butendioat (1:2)
30

Til en omrørt blanding av 2-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperaziny]-butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (14,5 g, 33,1 mmol) og 6:1 isopropanol/vann (170 ml) ved romtemperatur
35 og under en nitrogenatmosfære ble det tilsatt natriumborhydrid (6,28 g, 166 mmol). Etter 25 timer ble eddiksyre (35,7 g, 594 mmol) forsiktig tilsatt. Etter omrøring av blandingen

i 0,5 timer ved romtemperatur ble reaksjonen oppvarmet til 80°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert i vakuum til en gul rest som ble oppløst i vann (300 ml) og ekstrahert med eter (150 ml). Det vandige laget ble avkjølt til 0°C, 5 gjort basisk med 50 % vandig NaOH til pH 12, og ekstrahert med diklormetan (2 x 125 ml). De kombinerte ekstraktene ble vasket med vann (100 ml), tørket (K₂CO₃) og konsentrert i vakuum og ga 9,60 g av et klebrig faststoff. Maleinsyre (7,00 g, 60,3 mmol) ble tilsatt til en oppløsning av uren fri base 10 (9,28 g, 30,2 mmol) i etanol (300 ml) og blandingen ble oppvarmet til det ble oppnådd en oppløsning. Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum for å gi det rå saltet som et oransje-brunt faststoff. Etter to rekrystalliseringer fra etanol ble 9,82 g (55 %) av tittelforbindelsen oppnådd som et 15 off-hvitt pulver, smp. = 151-153°C.

ANALYSE:

Beregnet for C₁₆H₂₂FN₃S·C₈H₈O₈: 53,42 % C 5,60 % H 7,79% N

Funnet: 53,72 % C 5,82 % H 7,74% N

20

EKSEMPEL 3

N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperaziny]butyl-acetamid

25 Til en 0°C oppløsning av 4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperazin-butanamin (3,13 g, 10,2 mmol), trietylamin (1,45 g, 14,3 mmol) og diklormetan (60 ml) under en nitrogenatmosfære ble det tilsatt acetylklorid (0,883 g, 11,3 mmol) raskt. Reaksjonen ble omrørt ved 0°C i 2 timer og deretter ved 30 romtemperatur i ytterligere 1 time. Reaksjonen ble fortynnet med diklormetan (140 ml), vasket med 5 % vandig NaOH (100 ml) og tørket (K₂CO₃). Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum og ga et brunt faststoff. Råproduktet ble kromatografert på silikagel med 10 % metanol/diklormetan som elueringsmiddel og 35 ga et gyllenbrunt faststoff. Rekrystallisering fra etylacetat ga 1,85 g av tittelforbindelsen som beige krystaller: smp. = 141-142°C.

ANALYSE:

Beregnet for $C_{18}H_{24}FN_3OS$: 61,86 % C 6,92 % H 12,02 % N
 Funnet: 61,82 % C 7,01 % H 11,95 % N

5

EKSEMPEL 4

N-acetyl-N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperazinyl]-butyl]-2-metylpropanamid

10 En oppløsning av isobutyrylchlorid (2,34 g, 21,9 mmol) i tørr dikhlorometan (8 ml) ble tilsatt i løpet av 2 minutter til en oppløsning av N-[4-[4-[6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]-acetamid (2,51 g, 7,18 mmol), trietylamin (2,18 g, 21,5 mmol), 4-dimetylaminopyridin (0,877 g, 7,18
 15 mmol) og tørr dikhlorometan (50 ml) ved romtemperatur under en nitrogenatmosfære. Etter 2,5 timer ble reaksjonsoppløsningen fortynnet med dikhlorometan (100 ml), vasket med vann (75 ml), tørket over $MgSO_4$ og konsentrert i vakuum. Resten ble
 20 kromatografert på silikagel med 5 % metanol/dikhlorometan som elueringsmiddel og ga 2,91 g av et ravgult faststoff. Krystallisering på nytt fra tert-butyl metyleter/heptan ga 1,52 g (50 %) av tittelforbindelsen som gyllenbrune krystaller: smp. = 98-99°C.

25 ANALYSE:

Beregnet for $C_{22}H_{30}FN_3O_2S$: 62,98 % C 7,21 % H 10,02 % N
 Funnet: 63,20 % C 7,47 % H 10,05 % N

EKSEMPEL 5

30 N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]-2-metyl-propanamid

Til en 0°C oppløsning av 4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperazin-butanamin (4,04 g, 13,1 mmol), trietylamin (1,89 g, 18,6 mmol) og dikhlorometan (50 ml) under en nitrogenatmosfære
 35 ble det tilsatt isobutyrylchlorid (1,63 g, 15,3 mmol) i løpet av 6 minutter. Reaksjonen ble omrørt ved 0°C i 4 timer og

deretter fortynnet med diklormetan (140 ml). Blandingen ble vasket suksessivt med 5 % vandig NaOH (100 ml) og vann (100 ml), tørket (K_2CO_3) og konsentrert i vakuum og ga et off-hvitt faststoff. Råproduktet ble kromatografert på silikagel med 10 % metanol/diklormetan som elueringsmiddel og ga et off-hvitt faststoff. Rekrystallisering fra etylacetat/heptan ga 2,17 g (43 %) av tittelforbindelsen som beigefargede nåler: smp. 130-131°C. TLC (silikagel, 10 % metanol/diklormetan) $R_f = 0,37$. IR ($CHCl_3$), 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) og MS (M^+ 377, EI, 70 eV) var i overensstemmelse med den tilegnede struktur.

ANALYSE:

Beregnet for $C_{20}H_{28}FN_3OS$:	63,63 % C	7,48 % H	11,13 % N
Funnet:	63,65 % C	7,59 % H	11,00 % N

EKSEMPEL 6

4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-[4-(isoindol-2-yl)butyl]-piperazin

Til en omrørt suspensjon av $LiAlH_4$ (1,50 g, 37,9 mmol) i vannfri tetrahydrofuran (100 ml) under en nitrogenatmosfære ved romtemperatur ble det dråpevis tilsatt en oppløsning av 2-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperazinyll]butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (5,95 g, 13,6 mmol) i vannfri tetrahydrofuran (125 ml) i løpet av 20 minutter. Etter tilsetningen ble reaksjonen omrørt ved 50°C i 4 timer og deretter avkjølt til romtemperatur. Reaksjonen ble behandlet i rekkefølge med vann (1,5 ml), 15 % NaOH (1,5 ml) og vann (4,5 ml) og omrørt ved romtemperatur i 0,5 timer. Blandingen ble filtrert, uoppløseligheter ble vasket med $CHCl_3$ (2 x 50 ml) og filtratet konsentrert i vakuum. Resten ble oppløst i kloroform (200 ml), vasket med vann (100 ml), tørket (K_2CO_3), og oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum. Råproduktet ble kromatografert på silikagel med 10 % metanol i diklormetan som elueringsmiddel og ga 3,50 g av et gyllenbrunt faststoff. Det

5 ANALYSE:

EKSEMPEL 7

ANALYSE:

Beregnet for C₂₇H₃₆N₃O₈: 63,57 % C 6,88 % H 7,17% N
Funnet: 63,36 % C 7,02 % H 7,12% N

EKSEMPEL 8

N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperaziny]butyl]-2-tiofenkarboksamid (Z)-2-butendioat (1:1)

- 5 Til en 0°C oppløsning av 4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperazin-butanamin (2,50 g, 8,13 mmol), trietylamin (1,23 g, 12,2 mmol) og diklormetan (150 ml) under en nitrogenatmosfære ble det tilsatt 2-tiofenkarbonylklorid (1,37 g, 9,34 mmol) i en porsjon. Reaksjonen ble omrørt ved 0°C i 10 minutter og
10 deretter ved romtemperatur i 17 timer. Reaksjonen ble vasket suksessivt med 5 % vandig NaOH (75 ml) og vann (75 ml), tørket (Na_2SO_4) og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble kromatografert på silikagel med 3 til 12 % etanol i kloroform som elueringsmiddel og ga 2,66 g av et faststoff. Til en
15 oppløsning av den frie basen (2,50 g, 5,99 mmol) i etanol (25 ml) ble maleinsyre (0,730 g, 6,29 mmol) tilsatt, blandingen oppvarmet inntil det ble oppnådd en oppløsning, og oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum. Saltet ble rekrySTALLISERT fra metanol/etylacetat og ga 2,35 g (54 %) av tittelforbindelsen som et off-hvitt pulver, smp. 123-126°C.
20

ANALYSE:

Beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{OS}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: 56,27 % C 5,29 % H 7,87%N
Funnet: 56,06 % C 5,48 % H 7,81%N

25

EKSEMPEL 9

4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperazinbutanitrid (Z)-2-butendioat (1:1)

- 30 En blanding av 1-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-piperazin (25,0 g, 0,106 mol), 4-brombutyronitrid (18,8 g, 0,127 mol), vannfri kaliumkarbonat (21,9 g, 0,158 mol) og vannfri acetonitrid (250 ml) ble omrørt ved tilbakestrømming i 5,5 timer. Den tykke slurryen ble filtrert, uoppløseligheter
35 vasket med diklormetan (2 x 50 ml) og filtratet konsentrert i vakuum. Resten ble tatt opp i diklormetan (300 ml), vasket suksessivt med 5 % vandig NaOH (150 ml) og vann (150 ml) og

tørket (Na_2SO_4). Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum og råproduktet kromatografert på silikagel med etylacetat som elueringsmiddel og ga 24,3 g (75 %) av et gult faststoff.

- 5 Til en oppløsning av den frie basen (2,03 g, 6,69 mmol) i etanol ble det tilsatt maleinsyre (815 mg, 7,02 mmol) og resulterende blanding ble oppvarmet inntil man oppnådde en oppløsning. Etter fjerning av oppløsningsmidlet i vakuum, ble resulterende salt rekrystallisert fra etanol og ga 2,30 g av
10 tittelforbindelsen som off-hvite plater, smp. 163-165°C.

ANALYSE:

Beregnet for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{S}\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: 57,27 % C 5,29 % H 10,02% N
Funnet: 57,27 % C 5,19 % H 9,98% N

15

EKSEMPEL 10

4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-[4-(isoindol-2-yl)butyl]piperazin (Z)-2-butendioat (1:2)

- 20 Til en 63°C oppløsning av 4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-[4-(isoindol-2-yl)-butyl]-piperazin (1,09 g, 2,66 mmol) i etanol (40 ml) ble det tilsatt maleinsyre (0,633 g, 5,45 mmol) og den resulterende oppløsning konsentrert i vakuum til et mørkt skum. Triturering av skummet med etanol/etylacetat ga et
25 grått pulver. Saltet ble behandlet med avfargings trekull i etanol og krystallisert på nytt fra etanol og ga 1,08 g (63%) av tittelforbindelsen som et grått pulver, smp. 153-155°C.

ANALYSE:

- 30 Beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{S}\cdot 2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: 59,89 % C 5,65 % H 6,55% N
Funnet: 59,80 % C 5,74 % H 6,53% N

35

EKSEMPEL 11

N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperaziny]butyl]-2-hydroksy-2-metylpropanamid (Z)-2-butendioat (1:1)

5 Til en oppløsning av 2-hydroksysmørsyre (1,30 g, 12,5 mmol), pyridin (2,20 ml, 27,2 mmol), DMAP (190 mg, 1,56 mmol) og diklormetan (60 ml) ved omgivelsestemperatur under en nitrogenatmosfære ble det tilsatt klortrimetylsilan (3,40 ml, 26,8 mmol) dråpevis i løpet av 3 minutter. Etter 4 timer ble
10 reaksjonen avkjølt ved 0°C og katalytisk DMF (2 dråper fra en pasteur-pipette) ble tilsatt etterfulgt av oksalyklorid (1,20 ml, 13,7 mmol) dråpevis. Reaksjonen ble omrørt ved 0°C i 1 time og deretter ved romtemperatur i 30 minutter. Reaksjonen ble avkjølt til 0°C og en oppløsning av 4-(6-
15 fluorbenzo[b]-tien-3-yl)-1-piperazinbutanamin (3,50 g, 11,4 mmol), pyridin (3,30 ml, 40,8 mmol) og diklormetan (40 ml) ble tilsatt i en porsjon. Etter 35 minutter ved 0°C ble reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 18 timer. En oppløsning av citronsyre (4,60 g, 23,9 mmol) og metanol (50
20 ml) ble tilsatt og reaksjonen omrørt ved romtemperatur i 50 minutter. Etter fjerning av oppløsningsmidlet i vakuum ble resten tatt opp i diklormetan (125 ml), suksessivt vasket med 5 % vandig NaOH (100 ml) og vann (100 ml) og tørket (K₂CO₃). Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum og resulterende brune
25 væske kromatografert på silikagel med 5 % metanol i diklor-metan som elueringsmiddel og ga 2,36 g av en gummi.

Den frie basen (2,10 g, 5,34 mmol) ble tatt opp i etanol (50 ml), filtrert, og maleinsyre (650 mg, 5,60 mmol) ble tilsatt
30 filtratet. Resulterende blanding ble oppvarmet inntil man oppnådde en oppløsning og oppløsningsmidlet fjernet i vakuum og ga et oransje faststoff. Saltet ble rekrystallisert gjentagne ganger fra metanol/etylacetat og ga 1,18 g (20 %) av tittelforbindelsen som off-hvite plater, smp. 153-155°C.

ANALYSE:

Beregnet for $C_{20}H_{28}FN_3S \cdot C_4H_4O_4$: 56,57 % C 6,33 % H 8,25 % N

Funnet: 56,12 % C 6,30 % H 8,20 % N

5 EKSEMPEL 12

N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperaziny]butyl]-4'-(trifluormetyl)-[1,1'-bifenyl]-2-karboksamid (Z)-2-butendioat (1:1)

10 Til en blanding av 4'-(trifluormetyl)-[1,1'-bifenyl]-2-karboksylysyre (2,60 g, 9,77 mmol), katalytisk DMF og vannfri diklormetan (30 ml) ved romtemperatur under nitrogen ble det tilsatt oksalyklorid (1,38 g, 10,9 mmol) dråpevis i løpet av 15 minutter og reaksjonen omrørt ved romtemperatur. Etter 18 timer ble den gule reaksjonsløsningen konsentrert i vakuum og ga 2,51 g av 4'-(trifluormetyl)-[1,1'-bifenyl]-2-karbonylklorid som en sløret, gul væske som ble anvendt uten ytterligere rensing.

20 Til en 0°C oppløsning av 4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperazin-butenamin (2,50 g, 8,13 mmol), trietylamin (1,31 g, 12,9 mmol) og diklormetan (75 ml) under en nitrogenatmosfære ble det tilsatt en oppløsning av 4'-(trifluormetyl)-1,1'-bifenyl]-2-karbonylklorid (2,51 g, 8,82 mmol) og diklormetan (25 ml) i en porsjon. Reaksjonen ble omrørt ved 0°C i 0,5 timer og deretter ved romtemperatur i 21,5 timer. Reaksjonen ble vasket suksessivt med 5 % vandig NaOH (75 ml) og vann (75 ml), tørket (K_2CO_3) og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble kromatografert på silikagel med 5 % etanol i diklormetan som elueringsmiddel og ga 3,29 g av et produkt som et hvitt skum.

Til en oppløsning av den frie basen (2,99 g, 5,38 mmol) i etanol (50 ml) ble det tilsatt maleinsyre (0,656 g, 5,65 mmol), og resulterende løsning konsentrert i vakuum. Saltet ble rekrySTALLISERT fra etylacetat og ga 2,57 g (47 %) av tittelforbindelsen som et hvitt pulver, smp. 158-160°C.

ANALYSE:

Beregnet for $C_{30}H_{29}F_4N_3O \cdot C_4H_4O_4$: 60,80 % C 4,95 % H 6,26% N

Funnet: 60,52 % C 5,06 % H 6,15% N

5 EKSEMPEL 13

N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperaziny]butyl]benzo-
[b]tiofen-2-karboksamid (Z)-2-butendioat (1:1)

10 Til en 0°C oppløsning av 4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-
piperazin-butanamin (2,50 g, 8,13 mmol), trietylamin (1,24 g,
12,2 mmol) og tørr diklormetan (100 ml) under en nitrogenat-
mosfære ble det dråpevis tilsatt benzo[b]tiofen-2-karbonyl-
klorid (1,76 g, 8,95 mmol) i løpet av 15 minutter. Omrøring
ble fortsatt ved 0°C i 1,5 timer og ved romtemperatur i 17,5
15 timer. Reaksjonen ble vasket suksessivt med 5 % vandig NaOH
(75 ml) og vann (75 ml), tørket (Na_2SO_4) og konsentrert
diklormetan som elueringsmiddel og ga 3,34 g av et hvitt
faststoff.

20 Til en oppløsning av den frie basen (3,08 g, 6,59 mmol) i
kokende metanol (300 ml) ble det tilsatt maleinsyre (,800 g,
6,89 mmol) og resulterende oppløsning ble konsentrert i
vakuum og ga et hvitt faststoff. Saltet ble rekrystallisert
fra metanol/etylacetat og ga 3,07 g (64 %) av tittelforbin-
25 delsen som fine hvite krystaller, smp. 133-135°C.

ANALYSE:

Beregnet for $C_{25}H_{26}FN_3OS_2 \cdot C_4H_4O_4$: 59,67 % C 5,18 % H 7,20%N

Funnet: 59,60 % C 5,13 % H 7,24%N

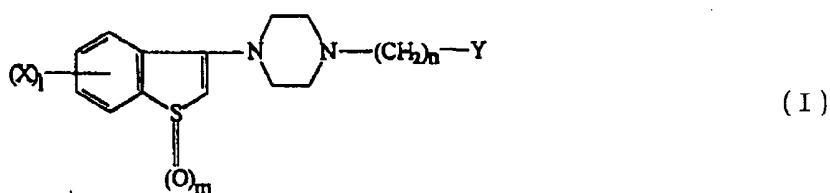
30

Det er underforstått at beskrivelsen og eksemplene er
fremsatt som illustrasjoner og ikke begrensende og at
forskjellige modifikasjoner og endringer kan bli gjort uten å
avvike fra oppfinnelsestanke og rekkevidde av foreliggende
35 oppfinnelse slik det er definert ved de etterfølgende
kravene.

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d formel (I)



hvor

X er hydrogen, halogen, og

Y er -CN eller -NR¹R²;

der

l er 1;

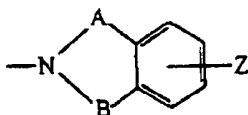
m er 0 eller 2;

n er et heltall 2, 3 eller 4,

R¹ er hydrogen, (C₁-C₆)alkyl eller (C₁-C₆)alkylkarbonyl;

R² er hydrogen, (C₁-C₁₀)alkylkarbonyl, (C₃-C₁₂)cyklo-
alkylkarbonyl, hydrokso-(C₁-C₆)alkylkarbonyl,
substituert fenyalkarbonyl, hvor fenygruppen er
substituert med 1 gruppe valgt fra feny og 2(4'-
trifluormetyl)fenyl, tienylkarbonyl, benzotienylkar-
bonyl eller

R¹ og R² tatt sammen med nitrogenatomet som de er festet til
danner ringen



der

A er C = O eller CH₂; ogB er CHOH, CH₂ eller CH₂CH₂; og

Z er hydrogen;
og farmasøytisk aksepterbare syreaddisjonssalter derav med
det forbehold

5 at når

l = 0 og n er 4, kan R^1 og R^2 ikke begge være
hydrogen, og når

A er C = O, kan B ikke være CH_2 eller CH_2CH_2 .

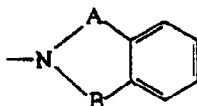
10 2.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at

X er halogen; og
15 Y er -CN eller $-NR^1R^2$;

der

l er 1;
20 m er et heltall 0 eller 2;
n er et heltall 2, 3 eller 4;
 R^1 er hydrogen, eller (C_1-C_6) alkylkarbonyl;
 R^2 er som definert i krav 1; eller
 R^1 og R^2 sammen med nitrogenet som det er festet til
25 danner ringen



30 der

A og B er som definert i krav 1; og
farmasøytisk aksepterbare syreaddisjonssalter derav.

3.

35 Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at

X er halogen;
 Y er $-NR^1R^2$;
 l er 1;
 m er 0 eller 2;
 5 n er 2, 3 eller 4;
 R¹ er hydrogen eller (C₁-C₆)alkylkarbonyl; og
 R² er hydrogen, (C₁-C₁₀)alkylkarbonyl, (C₃-C₁₂)cyklo-
 alkylkarbonyl, hydroksy(C₁-C₆)alkylkarbonyl,
 tienylkarbonyl eller benzotienylkarbonyl og farmasøy-
 10 tisk akseptable syreassisjonssalter.

4.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

X er halogen;
 m er 0; og
 n er 4.

5.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

X er 6-F;
 25 R¹ er hydrogen eller acetyl; og
 R² er hydrogen, isopropylkarbonyl, adamantylkarbo-
 nyl, 2-tienylkarbonyl, 2-benzotienylkarbonyl,
 2-hydroksy-2-metyl-etylkarbonyl eller 2-[4'-
 (trifluormetyl) 1,1'-bifenyl].

6.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den blir valgt fra: 4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperazinbutanamin (Z)-
 35 2-buten-dioat, N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]-acetamid, N-acetyl-N-[4-[4-(6-fluorbenzo-
 [b]tien-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]-2-metyl-propanamid, N-[4-

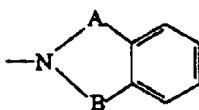
[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]-2-metyl-
 propanamid, N-[4-[4-(6-fluorbenzo-[b]tien-3-yl)-1-piperazi-
 nyl]-butyl]-adamantan-1-karboksamidmaleat, N-[4-[4-(6-
 fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperazinyl]-butyl]-2-tiofenkarbok-
 5 samid (Z)-2-butendioat, N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-
 piperazinyl]butyl]-2-hydroksy-2-metyl-propanamid (Z)-2-
 butendioat, N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-piperazi-
 nyl]butyl]-4'-(trifluormetyl)-[1,1'-bifenyl]-2-karboksamid
 (Z)-2-butendioat og N-[4-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-
 10 piperazinyl]butyl]benzo[b]tiofen-2-karboksamid (Z)-2-
 butendioat.

7.

Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i -
 15 s e r t v e d a t

X er halogen;

Y er gruppen



20 l er 1;

m er 0 eller 2;

n er 2, 3 eller 4;

A er C = O eller CH₂;

B er CHOH, CH₂ eller CH₂CH₂; og dens farmasøytisk
 25 aksepterbare syreaddisjonssalter.

8.

Forbindelse ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t
 v e d a t

30 X er halogen;

m er 0; og

n er 4.

35 9.

Forbindelse ifølge krav 7 eller 8, k a r a k t e r i -
 s e r t v e d a t

X er 6-F;
m er 0;
n er 4;
5 A er C = O eller CH₂; og
B er CHOH eller CH₂.

10.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 7, 8
10 eller 9, k a r a k t e r i s e r t v e d at den blir
valgt fra 2-(4-[4-(6-fluorbenzo[b]tiofen-3-yl)-piperazin-1-
yl]-butyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol og 2-(4-[4-(6-fluorben-
zo[b]tiofen-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl)-2,3-dihydro-1H-
isoindol(Z)-2-butendioat.

11.

Forbindelse ifølge krav 1, 2 eller 7, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at den er 2-[2-[4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-
yl)-1-piperazinyl]-etyl-2,3-dihydro-3-hydroksy-1H-isoindol-1-
20 on.

12.

Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at den er -4-(6-fluorbenzo[b]tien-3-yl)-1-
25 piperazinbutan-nitril (Z)-2-butendioat.

13.

Farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d
at den omfatter en farmasøytisk effektiv mengde av for-
bindelsen ifølge et hvilket som helst av de foregående krav.

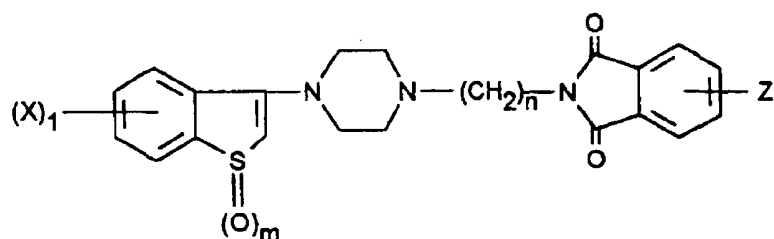
14.

Anvendelse av forbindelsen ifølge et hvilket som helst av de
foregående krav for fremstilling av et medikament for
behandling av psykoser.

15.

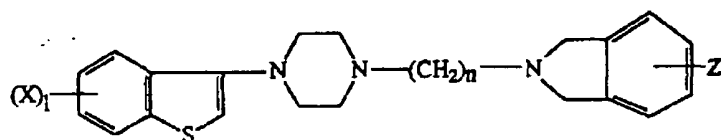
Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i - s e r t v e d at den omfatter at man

a) reagerer en forbindelse med formel II



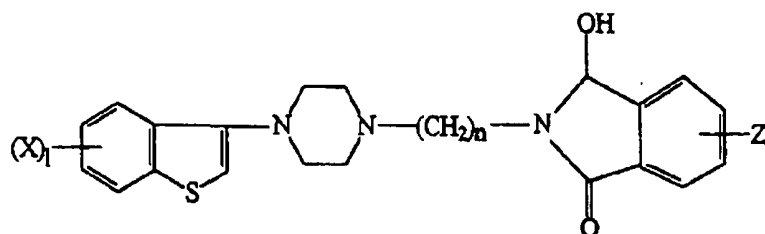
(II)

der X, Z og heltallene l, m og n er som definert i krav 1, med et egnet reduksjonsmiddel i et organisk oppløsningsmiddel for å danne forbindelsen med formel III



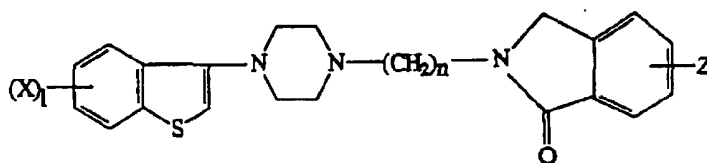
(III)

eller forbindelsen med formel IV



(IV)

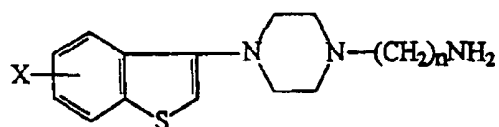
og, eventuelt redusere forbindelsen med formel IV for å danne forbindelsen med formel V



(V)

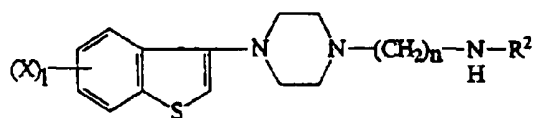
eller

- b) reagere en forbindelse med formel II som definert i del (a) over med natriumborhydrid og eddiksyre i et egnet oppløsningsmiddel for å danne forbindelsen med formel VII



(VII)

og, eventuelt reagere forbindelsen med formel VII med et organisk syreklorid for å danne forbindelsen med formel VIII



(VIII)

der R^2 er som definert i krav 1.