



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **309477**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 413/06, A 61 K 31/395

Patentstyret

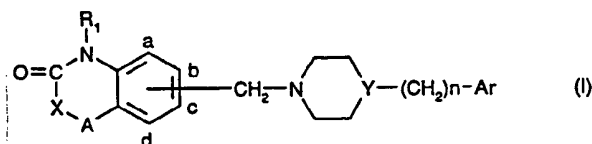
(21) Søknadsnr	19975121	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	1997.11.07	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	1997.11.07	(30) Prioritet	1996.11.08, FR, 9613652
(41) Alm. tilgj.	1998.05.11		
(45) Meddelt dato	2001.02.05		

(71) Patenthaver	Adir et Cie, 1, rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex, FR
(72) Oppfinner	Daniel Lesieur, Gondecourt, FR Pascal Carato, Commentry, FR Jean-Paul Bonte, Wasquehal, FR Patrick Depreux, Armentieres, FR Daniel-Henri Caignard, Le Pecq, FR Mark Millan, Le Pecq, FR Adrian Newman-Tancredi, Le Pecq, FR Pierre Renard, Versailles, FR Marie-Claire Rettori, Courbevoie, FR
(74) Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) **Benevnelse** Nye heterocykliske aminometylforbindelser, fremgangsmåte ved fremstilling av dem og farmasøytiske sammensetninger som inneholder dem

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** Forbindelser med generell formel (I):



hvor A, X, R₁, Y, n og Ar er definert i beskrivelsen.

Medikamenter.

Foreliggende oppfinnelse vedrører nye heterocykliske aminometylforbindelser, en fremgangsmåte ved fremstilling av dem og farmasøytiske sammensetninger som inneholder dem.

- 5 Mange heterocykliske alkylaminer som inneholder en benzoksasolinon-, benzotiazolinon- eller benzoksazinonenhet har allerede blitt beskrevet.

10 Europeisk patentsøknad EP 0 110781 beskriver 6-(2-amino-etyl)benzoksazolinoner som hypnotiske midler og midler for behandling av hjerteinsuffisiens. Europeisk patentsøknad EP 0 281309 beskriver forbindelser med piperazonoetyl- eller butylbenzoksazolinon- og benzotiazolinonstruktur som er nyttige som antipsykotika.

15 Fransk patent FR 2035749 beskriver aminoalkylbenzoksazinoner som er nyttige i behandling av sentralnervesystemsykdommer.

20 Publikasjonen "Il farmaco" 89, 44 (1), 77-78 beskriver arylpiperazinobutylbenzoksazolinoner, såvel som deres hovedsakelig analgetiske egenskaper.

25 Patentsøknad EP 0 223674 beskriver 7-acylbenzoksazinoner og deres derivater som utøver antiaterosklerotiske og "normolipemiske" egenskaper.

30 Patentsøknad EP 0 478446 beskriver heterocykliske etyl- og butylaminer som har egenskapen å binde med svært høy affinitet til 5-HT_{1A}-serotoninergiske reseptorer.

35 Søkeren har nå funnet nye heterocykliske aminometylforbindelser, mer spesielt aminometylbenzoksazolinon-, benzotiazolinon- og benzoksazinonforbindelser, som i motsetning til tidligere kjente forbindelser, og svært overraskende, ikke lenger har annet enn en svak affinitet for 5-HT_{1A}- og D₂-reseptorene. På samme tid har disse nye forbindelsene

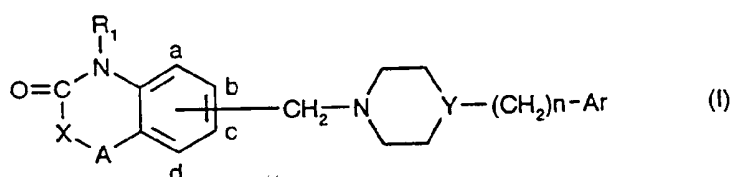
utmerket affinitet for D₄-reseptorer, mens derimot en sammenligning utført med forbindelsen nevnt i den tidligere teknikk faktisk fastslo at de sist omtalte forbindelsene ikke hadde noen affinitet for disse D₄-reseptorer.

5

D₄-reseptorene er lokalisert i de kortikolimbiske strukturerne (frontal cortex, nucleus accumbens og hippocampus) som er involvert i kontrollen av humør og minne (Bloom og Kupfer, i Psychopharmacology "The fourth generation of progress" Ren Press, New York 1995: Meador-Woodruff et al., "Dopamine receptor mRNA expression in human striatum and neocortex", Neuropsychopharmacology, 1996; 15: 17-29). I disse strukturerne er en underpopulasjon lokalisert i neuronene av GABA-ergisk type, som også spiller en viktig rolle i moduleringen av humør og de kognitive funksjoner (Bloom og Kupfer, 1995 (sitert ovenfor): Mrzjak et al., "Localisation of dopamine D₄ receptors in GABAergic neurons of the primate brain", Nature, 1996; 381:245-248). Noen studier har vist en økning i tettheten av D₄-reseptorer i psykotiske pasienter, mens clozapin viser en høy affinitet for D₄-reseptorene (Van Tol et al., "Cloning of the gene for a human dopamine D₄ receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine". Nature 1991; 350; 610-614). I tillegg har noradrenalin en neurotransmitter som er involvert i psykotiske tilstander, angst- og depressive tilstander, såvel som kognitive og oppmerksomhetsforstyrrelser (Bloom og Kupfer, 1996 (ovenfor nevnt)), en høy affinitet for D₄-reseptorene (Landau et al., "Ephrine og norepinephrine act as potent agonists at the human recombinant D_{4.4}-receptor". Am. Soc. Neurosci., 1995; 21; 252.2. Disse resultatene demonstrerer verdien av produktene ifølge oppfinnelsen i behandlingen av schizofreni, angst, depresjon, drogemisbruk, impulsive tilstander (f.eks. aggressivitet) og mnemokognitive forstyrrelser. Videre antyder den høye konsentrasjonen av D₄-reseptorer i det overflatiske laget av ryggmargen (Matsumoto et al., "Low levels of mRNA for dopamine D₄-receptor in human cerebral cortex and striatum", J.

Neurochem., 1996; 66: 915-919) en verdi i behandlingen av smertefulle (f.eks. neuropatiske eller migrene) tilstander.

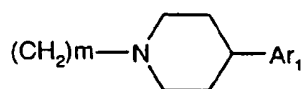
Mer spesielt vedrører foreliggende oppfinnelse forbindelser med den generelle formel (I):



hvor:

R_1 representerer et hydrogenatom eller en lavere alkyl-gruppe, eller alternativt

R_1 representerer en gruppe



hvor m representer et heltall mellom 1 og 4 og Ar_1 representerer

. enten en gruppe $CO-Ar_2$ hvor Ar_2 representerer en fenyl ring usubstituert eller substituert med en eller flere halogen,

. eller en gruppe $=C-(Ar_2)_2$ hvor Ar_2 har samme betydning som ovenfor;

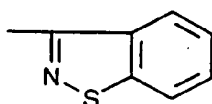
n representerer 0 eller 1

A representerer et oksygen- eller svovelatom

X representerer en CH_2 -gruppe eller en enkeltbinding

Y representerer et nitrogenatom,

Ar representerer en fenylgruppe, eventuelt substituert med en, to eller tre grupper valgt fra halogen, lavere alkoksy eller aminosulfonyl, eller Ar representerer en 3-(benzo[d]-1,2-tiazolyl)gruppe, også kjent som en 3-benzisotiazolyl-gruppe:



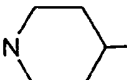
og hvor det passer deres isomerer, rene eller blandede, såvel som deres addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre eller en farmasøytisk akseptabel base når $R_1=H$, det skal forstås at, unntatt hvor annet er sagt, tilsvarer uttrykkene "lavere alkyl" og "lavere alkoksy" lineære eller forgrenede grupper inneholdende fra 1-6 karbonatomer.

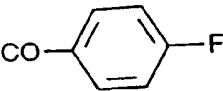
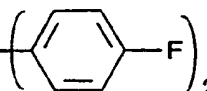
Blant farmasøytisk akseptable syrer kan nevnes, uten en implisitt begrensning, saltsyre, svovelsyre, maleinsyre, fumarsyre, oksalsyre, metansulfonsyre, kamfersyre, etansulfonsyre, sitronsyre og lignende syrer.

Blant farmasøytisk akseptable baser kan nevnes, uten en implisitt begrensning, natrium, kalium- og kalsiumhydroksider såvel som natrium-, kalium-, kalsium- og lignende, -karbonater.

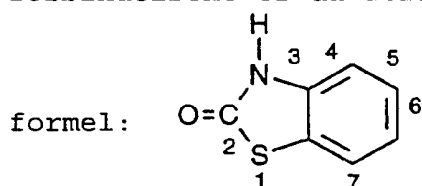
Oppfinnelsen vedrører fortrinnsvis forbindelser med formel (I) for hvilke, sammen eller enkeltvis:

R_1 er et hydrogenatom, en metylgruppe eller en gruppe

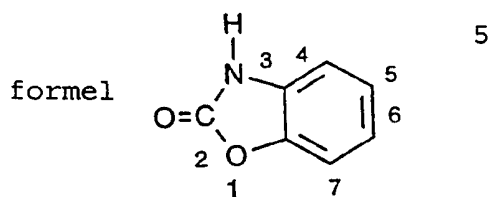
$(CH_2)_m-N$  Ar_1 hvor m er lik 2 og Ar_1 representerer enten en

 gruppe eller alternativt en $=C$  $_2$ gruppe.

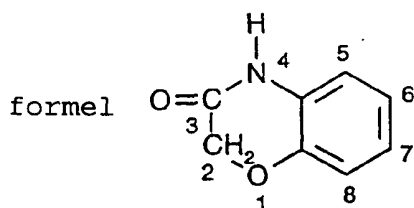
A er et svovelatom og X representerer en enkeltbinding; forbindelsene er da derivater av benzoksazolinon med



A er et oksygenatom og X representerer en enkeltbinding; forbindelsene er da derivater av benzotiazolinon med



- . A er et oksygenatom og X representerer en CH_2 -gruppe;
disse forbindelser er derivater av benzoksazinon med



- . sidekjeden er podet i posisjon c
. n representerer 0
. Y representerer et nitrogenatom
. Ar representerer en fenylgruppe substituert med et
fluoratom eller alternativt med et kloratom eller
alternativt med en metoksygruppe,

samt dens isomere, rene eller blandede, samt dens
addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
eller en farmasøytisk akseptabel base når R_1 er et
hydrogenatom.

Fortrinnsvis vedrører oppfinnelsen:

- . 3-metyl-6-{[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyllmetyl]}-
benzoksazolinon, samt dens addisjonssalter med en farma-
søytisk akseptabel syre,
. 3-metyl-6-{(4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyllmetyl)}-
benzotiazolinon, samt dens addisjonssalter med en farma-
søytisk akseptabel syre,
. 3-metyl-6-{(4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyllmetyl)}-
benzotiazolinon, samt dens addisjonssalter med en farma-
søytisk akseptabel syre,

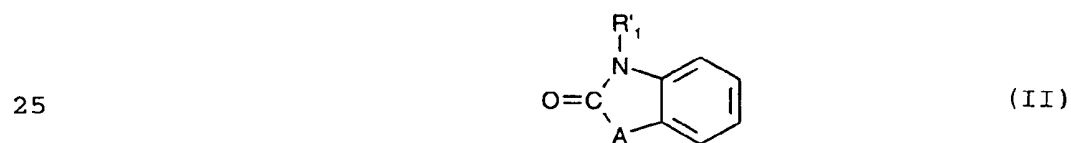
- . 4-metyl-7-{[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyllmetyl}-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin, samt deres addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 5 . 3-metyl-6-{[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyllmetyl}benzoksazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- . 4-metyl-7-{[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyllmetyl}-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 10
- . 3-metyl-6-{[4-(4-klorfenyl)-1-piperazinyllmetyl}benzoksazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 15
- . 3-metyl-6-{[4-(4-klorfenyl)-1-piperazinyllmetyl}benzotiazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 20
- . 6-{[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyllmetyl}benzoksazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre eller base,
- 25
- . 6-{[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyllmetyl}benzotiazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre eller base,
- 30
- . 4-metyl-7-{[4-(4-klorfenyl)-1-piperazinyllmetyl}-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- . 3-{2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidylletyl}-6-{[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyllmetyl}benzoksazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 35

- . 3-{2-[4-(4',4"-difluorbenzhydryliden)-1-piperidyl]etyl}-6-{[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyl]metyl}benzoksazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 5
- . 3-{2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidyl]etyl}-6-{[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyl]metyl}benzotiazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 10
- . 4-metyl-7-{[4-(benzo[d]-1,2-tiazolyl)-1-piperazinyl]metyl}-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 15
- . 3-metyl-6-{[4-(benzo[d]-1,2-tiazolyl)-1-piperazinyl]metyl}benzoksazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 20
- . 3-metyl-6-{[4-(benzo[d]-1,2-tiazolyl)-1-piperazinyl]metyl}benzotiazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 25
- . 3-metyl-6-{[4-(4-aminosulfonylfenyl)-1-piperazinyl]metyl}benzotiazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 30
- . 4-metyl-7-{[4-(4-aminosulfonylfenyl)-1-piperazinyl]metyl}-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 35
- . 3-metyl-6-{[4-(3-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]metyl}benzoksazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,

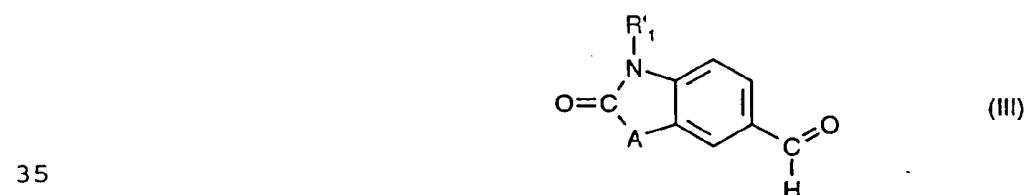
- . 4-metyl-7-{[4-(3-metoksyfenyl)-1-piperazinyllmetyl}-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 5 . 4-metyl-7-{[4-(4-metoksyfenyl)-1-piperazinyllmetyl}-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 10 . 3-metyl-6-{[4-(4-metoksyfenyl)-1-piperazinyllmetyl}-benzotiazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 15 . 3-metyl-6-{[4-(4-metoksyfenyl)-1-piperazinyllmetyl}-benzoksazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre.

Oppfinnelsen vedrører også en fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelsene ifølge formel (I), hvor

- 20 . på den ene side, når, i forbindelsen med formel (I) som det er ønskelig å oppnå, gruppen R'_1 representerer en lavere alkylgruppe, en forbindelse med formel (II):



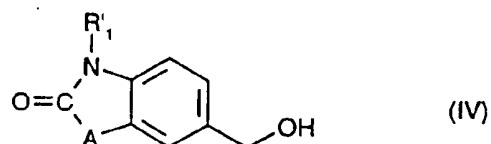
- hvor A har samme betydning som ovenfor og R'_1 representerer en lavere alkylgruppe omsettes med heksametylentetramin, fortrinnsvis i surt miljø, for å gi et produkt med formel (III):
- 30



hvor R'_1 og A har samme betydning som ovenfor

som behandles med et hydrogeneringsmiddel, for å gi et produkt med formel (IV):

5

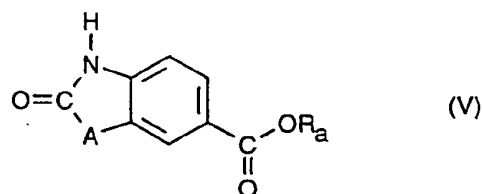


hvor R'_1 og A har samme betydning som ovenfor,

10

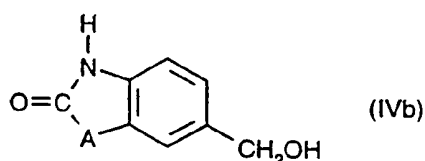
. på den annen side, når, i forbindelsen med formel (I) som det er ønskelig å erholde, R_1 er annet enn en lavere alkylgruppe, en forbindelse med formel (V):

15



hvor R_a representerer en lavere alkylgruppe og A har samme betydning som ovenfor, behandles med et hydrogeneringsmiddel for å erholde en forbindelse med formel (IVb):

20

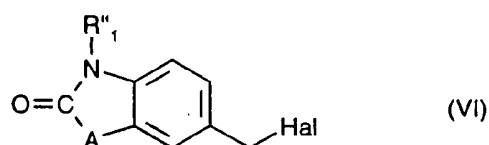


25

hvor A har samme betydning som ovenfor,

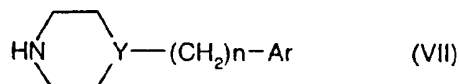
. hvilken forbindelse med formel (IV) eller (IVb) behandles med et halogeneringsmiddel for å gi et produkt med formel (VI):

30

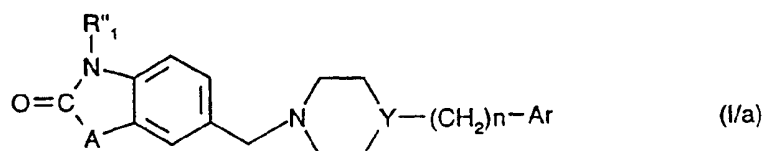


35

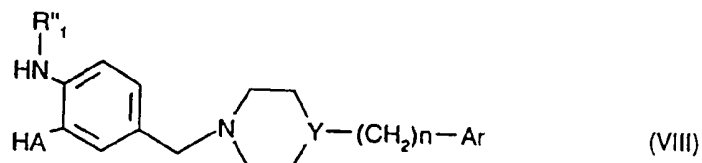
hvor R''_1 representerer et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe og A har samme betydning som ovenfor og Hal representerer et halogenatom som behandles med et amin med formel (VII):



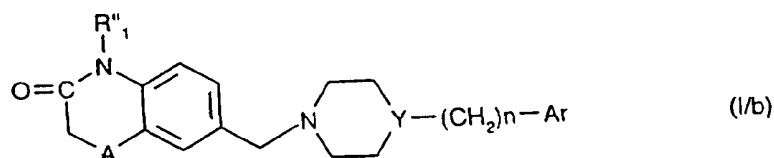
hvor Y, n og Ar har samme betydning som i formel (I) for å oppnå et produkt med formel (I/a)



et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I) for hvilket X representerer et enkeltbinding, idet R''_1 , A, Y, n og Ar har samme betydning som ovenfor som, når, i produktet med formel (I) som det er ønskelig å oppnå, X representerer en CH_2 -gruppe, behandles med et alkalisk middel for å gi en forbindelse med formel (VIII):



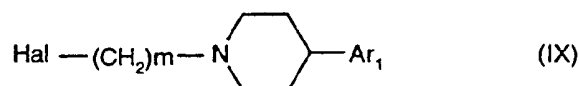
hvor A, R''_1 , Y, Ar og n har samme betydning som ovenfor, hvilken forbindelse med formel VIII behandles med etylbromacetat i et alkalisk medium for å gi et produkt med formel (I/b):



et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I) hvor X representerer en CH_2 -gruppe og R_1 en lavere alkylgruppe eller et hydrogenatom og Y og Ar har samme betydning som ovenfor, hvilken forbindelse med formel I/a eller I/b, når,

i forbindelsen med formel (I) som det er ønskelig å oppnå, R_1 hverken representerer et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe, behandles med en forbindelse med formel (IX):

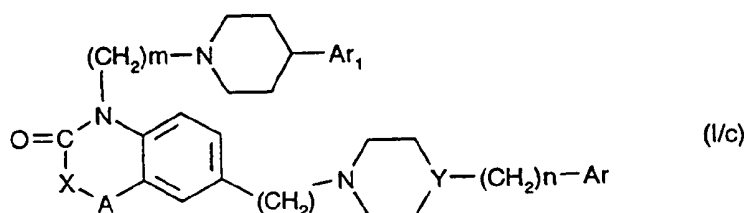
5



hvor Hal representerer et halogenatom og m og Ar_1 har samme definisjon som for formel (I)

for å gi en forbindelse med formel I/c:

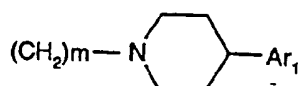
10



15

et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I) hvor R_1 representerer en gruppe

20



idet forbindelsen med formel I/a, I/b eller I/c som derved erholdes, når det er passende,

25

- . renses ved en eller flere metoder valgt fra krystallisering, kromatografi, ekstraksjon og passering gjennom harpiks eller trekull,
- . separeres, når passende, i ren form eller i form av en blanding, i sine optiske isomere,
- . og, hvis ønskelig, gjort til salt med en farmasøytisk akseptabel syre, eller en farmasøytisk akseptabel base.

30

Forbindelsene med formel III, IV, IVb og VI er nye og som sådanne en del av oppfinnelsen på samme måte som forbindelsene med formel (I) for hvilke de utgjør synteseintermedier, med unntak av forbindelsen med formel III for hvilken A representerer et oksygenatom og R'_1 en metylgruppe (Renard et al.; Bull. Soc. Pharm. Lille, 1979, 2-3, 125-138).

35

Blant disse forbindelsene er mer spesielt de følgende foretrukket:

- . 3-metyl-6-formylbenzotiazolinon,
- 5 . 3-metyl-6-(hydroksymetyl)benzoksazolinon,
- . 3-metyl-6-(hydroksymetyl)benzotiazolinon,
- . 6-(hydroksymetyl)benzoksazolinon,
- . 6-(hydroksymetyl)benzotiazolinon,
- . 3-metyl-6-(halometyl)benzoksazolinonene,
- 10 . 3-metyl-6-(halometyl)benzotiazolinonene,
- . 6-(halometyl)benzoksazolinonene,
- . 6-(halometyl)benzotiazolinonene.

15 Forbindelsene med formel VIII er også nye og danner også en del av oppfinnelsen på samme måte som forbindelsene med formel (I) for hvilke de utgjør synteseintermediater, samt deres mulige isomere og addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

20 Forbindelsene med formel (I) innehar fordelaktige farmasøytiske egenskaper.

Bindingstester viste at forbindelsene ifølge oppfinnelsen oppfører seg som svært kraftige D_4 -reseptorligander. Denne
25 affiniteten ledsages av en svært stor selektivitet når det gjelder andre reseptorer, spesielt D_2 . Dette er enda mer overraskende med tanke på det faktum at de tidligere kjente forbindelsene nevnt ovenfor ikke har affinitet for D_4 -reseptoren, men i motsetning til dette har en høy affinitet
30 for D_2 -reseptorene.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har lav toksisitet, og som et resultat av deres reseptorprofil skulle de utøve god aktivitet ved schizofreni og ved forskjellige kategorier av
35 psykoser, i modulasjon av stemninger og av de kognitive funksjonene, ved angst, depresjon, drogemisbruk, impulsive

tilstander og mnemokognitive forstyrrelser, samt migrene-tilstander.

Foreliggende oppfinnelles gjenstand er også farmasøytiske
5 sammensetninger som inneholder som aktivt prinsipp minst én
forbindelse med den generelle formel (I) eller ett av dens
addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre, eller
når det passer, med en farmasøytisk akseptabel base, alene
10 eller i kombinasjon med en eller flere inerte, ikke-tok-
siske eksipienser eller vesikler.

Blant de farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen
kan mer spesielt nevnes de som er egnet for oral, parente-
15 ral eller nasal administrasjon, enkle eller sukker-dragerte
tabletter, sublinguale tabletter, poser, pakker, harde
gelatinkapsler, preparasjoner som skal løses under tungen,
sugetabletter, stikkpiller, kremer, salver, hud-geler og
lignende.

20 Dosene varierer i forhold til pasientens alder og vekt,
sykdommens natur og alvorlighet og også av administra-
sjonmåten. Den siste kan være oral, nasal, rektal eller
parenteral.

25 Generelt er enhetsdosen mellom 0,05 mg og 30 mg for mentale
sykdommer, fordelt på en til tre doser pr. 24 timer.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen og begrenser
den på ingen måte.

30 .
¹H kjernemagnetiske resonansespektra ble utført ved å bruke
TMS (tetrametylsilan) som intern referanse. Kjemiske skift
er uttrykt i del pr. million (ppm). IR-spektra ble tatt opp
i form av en kaliumbromidplate som inneholder ca 1% av
35 produktet som skal analyseres.

Med mindre annet er angitt danner preparasjonene ikke en del av oppfinnelsen, men er nyttige for å utføre syntese av forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

5 **Preparasjon 1: 3-METYLBENZOTIAZOLINON**

1 mol natriumhydroksid oppløses i 2000 cm³ vann, 1 mol benzotiazolinon tilsettes og 1 mol metylsulfat tilsettes deretter dråpevis. Blandingen omrøres i 3 timer med magnetisk røring ved romtemperatur. Produktet tørkes, vaskes med vann, tørkes og rekrySTALLISERES i 2-propanol.

Molar masse: 165,21 g.mol⁻¹ for C₈H₇NOS

Smeltepunkt: 74°C

15 Utbytte: 76%

Rf: 0,7 Elueringsmiddel: cykloheksan/toluen/acetone (5:2:3)

Infrarød-spektrometri

20 2940-2910 cm⁻¹ vCH
1680 cm⁻¹ vCO-S
1580 cm⁻¹ vC=C

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (80 Mhz, DMSO-d₆)

25 δ: 3,45 ppm singlett 3H N-CH₃
δ: 7,30 ppm kompleks 4H aromatisk

Preparasjon 2: 3-METYLBENZOKSAZOLINON

30 Med magnetisk røring løses 1 mol natriumhydroksid og 1 mol benzoksazolinon i 2000 cm³ vann, og 1 mol metylsulfat tilsettes deretter dråpevis. Omrøringen fortsettes i 3 timer. Utfellingen som erholdes, filtreres fra og vaskes med 1% vandig natriumhydroksidløsning (2 ganger 200 cm³) og deretter med vann inntil vaskevannet er nøytralt. Produktet tørkes og rekrySTALLISERES i alkohol av 95° styrke.

Molar masse: 149,15 g.mol⁻¹ for C₈H₇NO₂

Smeltepunkt: 86°C

Utbytte: 76%

Rf: 0,9 Eluent: metanol (mettet med ammoniakk)/

5 kloroform (1:9)

Infrarød spektrometri

3050 cm⁻¹ vCH

1760 cm⁻¹ vCO-O

10 1590 cm⁻¹ vC=C

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (80 MHz, DMSO-d₆)

δ: 3,35 ppm singlett 3H N-CH₃

δ: 7,40 ppm kompleks 4H aromatisk

15

Preparasjon 3: 3-METYL-6-FORMYLBENZOTIAZOLINON

0,001 mol 3-metylbenzotiazolinon og 0,015 mol heksametylen-tetramin knuses i en morter, og de to produktene blir der-etter fylt suksessivt i en rundkolbe inneholdende 50 g polyfosforsyre ved 130°C, med mekanisk omrøring i et olje-bad. Reaksjonsblandingen varmes til 130°C i 20 min. Etter avkjøling helles den på 300 cm³ iskaldt vann. Blandingen røres i 1 time. Utfellingen dreneres, vaskes med vann og tørkes. Filtratet ekstraheres 3 ganger med 30 cm³ kloro-25 form. Kloroformfasene vaskes med vann, tørkes over kalsium-klorid og dampes inn under redusert trykk. Produktet tørkes og rekrySTALLISERES i absolutt etanol.

30 Molar masse: 193,22 g.mol⁻¹ for C₉H₇NO₂S

Smeltepunkt: 135°C

Utbytte: 73%

Rf: 0,8 Eluent: cykloheksan/toluen/acetone (5:2:3)

35 Infrarød-spektrometri

1680 cm⁻¹ vCO-S og vCO

1590 cm⁻¹ vC=C

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (80 Mhz, DMSO- d_6)

	δ : 3,45 ppm	singlett	3H	N-CH ₃	
	δ : 7,50 ppm	dublett	1H	H ₄	$J_{4-5}=8,30$ Hz
	δ : 7,80 ppm	dublett av dubletter	1H	H ₅	$J_{5-4}=8,30$ Hz
5					$J_{5-7}=1,30$ Hz
	δ : 8,20 ppm	dublett	1H	H ₇	$J_{7-5}=1,30$ Hz
	δ : 9,90 ppm	singlett	1H	CHO	

10 Bemerk: Denne forbindelse (preparasjon 3) utgjør en del av oppfinnelsen på samme måte som forbindelsene med formel (I).

Preparasjon 4: 3-METYL-6-FORMYLBENZOKSAZOLINON

15 0,10 mol 3-metylbenzoksazolinon og 0,15 mol heksametylen-tetramin blandes i en morter. Blandingen fylles i en rund-kolbe inneholdende 200 g polyfosforsyre ved 90°C, med om-røring i et oljebad. Reaksjonsblandingen oppvarmes til 150°C i 10 min under omrøring. Etter avkjøling helles den i 20 500 cm³ iskaldt vann og røres i 1 time. Den erholdte utfel-ling dreneres, vaskes med vann og tørkes. Filtratet ekstra-heres med kloroform flere ganger. De kombinerte kloroform-faser vaskes med vann, tørkes over kalsiumklorid og inndam-pes under redusert trykk. Det erholdte produkt, kombinert 25 med den ovenfornevnte utfelling, omkrystalliseres i vann.

Molar masse: 177,16 g.mol⁻¹ for C₉H₇NO₃

Smeltepunkt: 146°C

Utbytte: 74%

30 Rf: 0,8 Eluent: metanol (mettet med ammoniakk/kloro-form 1:9)

Infrarød-spektrometri

	3040 cm ⁻¹	vCH
35	1765 cm ⁻¹	vCO-O
	1675 cm ⁻¹	vCO
	1600 cm ⁻¹	vC=C

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (300 Mhz, DMSO-d₆)

	δ: 3,40 ppm	singlett	3H	N-CH ₃	
	δ: 7,50 ppm	dublett	1H	H ₄	J ₄₋₅ =8,30 Hz
	δ: 7,80 ppm	dublett av dubletter	1H	H ₅	J ₅₋₄ =8,30 Hz
5					J ₇₋₅ =1,30 Hz
	δ: 8,00 ppm	dublett	1H	H ₇	J ₇₋₅ =1,30 Hz
	δ: 9,80 ppm	singlett	1H	CHO	

Preparasjon 5: 3-METYL-6-(HYDROKSYMETYL) BENZOTIAZOLINON

- 10 0,010 mol 3-metyl-6-formylbenzotiazolinon settes til 50 cm³ metanol ved romtemperatur. 0,015 mol natriumborhydrid tilsettes i små porsjoner meg magnetisk omrøring. Etter 2 timers omrøring ved romtemperatur blir metanolen dampet av under redusert trykk og residuet tas opp med 50 cm³ vann.
- 15 Utfellingen siles av, tørkes og blir så omkrystallisert i 2-propanol.

Molar masse: 195,24 g.mol⁻¹ for C₉H₉NO₂S

Smeltepunkt: 120°C

- 20 Utbytte: 79%

Rf: 0,5 Elueringsmiddel: cykloheksan/toluen/acetone (5:2:3)

Infrarød-spektrometri

- | | | |
|----|----------------------------|-------|
| | 3350 cm ⁻¹ | vOH |
| 25 | 2960-2800 cm ⁻¹ | vCH |
| | 1670 cm ⁻¹ | vCO-S |
| | 1600 cm ⁻¹ | vC=C |

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (80 Mhz, DMSO-d₆)

- | | | | | |
|----|-------------|----------|----|-------------------------------------|
| 30 | δ: 3,40 ppm | singlett | 3H | N-CH ₃ |
| | δ: 4,50 ppm | singlett | 2H | CH ₂ |
| | δ: 5,25 ppm | signal | 1H | OH utvekselbar med D ₂ O |
| | δ: 7,30 ppm | kompleks | 2H | H ₄ , H ₅ |
| | δ: 7,60 ppm | singlett | 1H | H ₇ |

Merk: Denne forbindelse (Preparasjon 5) utgjør en del av oppfinnelsen på samme måte som forbindelsene med formel (I).

5 Preparasjon 6: 3-METYL-6-HYDROKSYMETYLBENZOKSAZOLINON

0,10 mol 3-metyl-6-formylbenzoksazolinon settes til 150 cm³ metanol. 0,15 mol natriumborhydrid tilsettes i små porsjoner ved romtemperatur med magnetisk omrøring. Etter 2 timer dampes metanolen av under redusert trykk, og residuet tas opp med vann. Utfellingen siles og omkrystalliseres i vann.

Molar masse: 179,17 g.mol⁻¹ for C₉H₉NO₃

Smeltepunkt: 127°C

15 Utbytte: 73%

Rf: Eluent: metanol(mettet med ammoniakk)/kloroform (1:9)

Infrarødspektrometri

3500-3200 cm ⁻¹	vOH
3080-2880 cm ⁻¹	vCH
1755 cm ⁻¹	vCO-O
1620 cm ⁻¹	vC=C

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (80 MHz, DMSO-d₆)

25	δ: 3,35 ppm	singlett	3H	N-CH ₃
	δ: 4,55 ppm	singlett	2H	CH ₂
	δ: 5,25 ppm	signal	1H	OH (utvekselbar med D ₂ O)
	δ: 7,20 ppm	kompleks	2H	H ₄ , H ₅
	δ: 7,25 ppm	singlett	1H	H ₇

Merk: Denne forbindelse (Preparasjon 6) utgjør en del av oppfinnelsen på samme måte som forbindelene med formel (I).

Preparasjon 7: 6-HYDROKSYMETYLBENZOKSAZOLINON

35

0,01 mol 6-(etoksykarbonyl)benzoksazolinon og 0,03 mol litiumaluminiumhydrid i små porsjoner settes til 50 cm³

tetrahydrofuran avkjølt i et isbad. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 1 time. Den hydrolyseres i 100 cm³ iskaldt vann surgjort til pH 1 med 6N saltsyre. Produktet ekstraheres med tre ganger 50 cm³ kloroform, og den organiske fase tørkes og inndampes. Forbindelsen tørkes og omkrystalliseres i acetonitril.

Molar masse: 165,14 g.mol⁻¹ for C₈H₇NO₃

Smeltepunkt: 153-154°C

Utbytte: 48%

Rf: Eluent: metanol (mettet med ammoniakk)/kloroform (1:9)

Infrarødspektrometri

3330 cm⁻¹ vOH og vNH

3100-2700 cm⁻¹ vCH

1740 cm⁻¹ vCO-O

1620 cm⁻¹ vC=C

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (80 MHz, DMSO-d₆)

δ: 4,60 ppm singlett 2H CH₂

δ: 5,30 ppm signal 1H OH utvekselbar med D₂O

δ: 7,00 ppm kompleks 2H H₄, H₅

δ: 7,30 ppm singlett 1H H₇

δ: 11,60 ppm singlett 1H NH utvekselbar med D₂O

Merk: Denne forbindelse (Preparasjon 7) utgjør en del av oppfinnelsen på samme måte som forbindelsene med formel (I).

Preparasjon 8: 3-METYL-6-(KLORMETYL) BENZOTIAZOLINON

0,01 mol 3-metyl-6-(hydroksymetyl)benzotiazolinon settes til 50 cm³ kloroform. 0,02 mol tionylklorid tilsettes dråpevis ved hjelp av en dryppetrakt. Blandingen bringes til tilbakeløp i 4 timer. Kloroformen dampes av under redusert trykk, og residuet tas opp 3 ganger med absolutt etanol for å eliminere spor av tionylklorid. Produktet tørkes og omkrystalliseres i 2-propanol.

Molar masse: 213,68 g.mol⁻¹ for C₉H₈ClNOS

Smeltepunkt: 128°C

Utbytte: 95%

Rf: Eluent: cykloheksan/toluen/acetone (5:2:3)

5

Infrarødspektrometri

1680 cm⁻¹ vCI

1600 cm⁻¹ vC=C

10 Kjernemagnetisk resonansspektrometri (300 MHz, DMSO-d₆)

δ: 3,40 ppm singlett 3H N-CH₃

δ: 4,80 ppm singlett 2H CH₂

δ: 7,25 ppm dublett 1H H₄ J₄₋₅=8,30 Hz

δ: 7,45 ppm dublett av dubletter 1H H₅ J₅₋₄=8,30 Hz

15 J₅₋₇=1,30 Hz

δ: 7,75 ppm dublett 1H H₇ J₇₋₅=1,30 Hz

Merk: Denne forbindelse (Preparasjon 8) utgjør en del av oppfinnelsen på samme måte som forbindelsene med formel

20 (I).

Preparasjon 9: 3-METYL-6-(KLORMETYL) BENZOKSAZOLINON

0,10 mol 3-metyl-6-(hydroksymetyl)benzoksazolinon oppløses
 25 i 100 cm³ kloroform, 0,20 mol tionylklorid tilsettes dråpevis ved hjelp av en dryppetrakt. Blandingen bringes til tilbakeløpstemperatur i 4 timer. Kloroformen dampes av under redusert trykk, og residuet tas så opp 3 ganger med absolutt etanol for å eliminere spor av tionylklorid. Pro-
 30 duktet tørkes og omkrystalliseres i 2-propanol.

Molar masse: 197,62 g.mol⁻¹ for C₆H₈ClNO₂

Smeltepunkt: 132,5°C

Utbytte: 84%

35 Rf: 0,8 Eluent: metanol (mettet med ammoniakk)/kloroform (1:9)

Infrarødspektrometri

3040 cm^{-1}	vCH
1755 cm^{-1}	vCO-O
1610 cm^{-1}	vC=C

5

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (80 MHz, DMSO- d_6)

δ : 3,35 ppm	singlett	3H	N-CH ₃
δ : 4,80 ppm	singlett	2H	CH ₂
δ : 7,30 ppm	kompleks	2H	H ₄ , H ₅
δ : 7,45 ppm	singlett	1H	H ₇

10

Bemerk: Denne forbindelse (Preparasjon 9) utgjør en del av oppfinnelsen på samme måte som forbindelsene med formel (I).

15

Preparasjon 10: 6-(KLORMETYL) BENZOKSAZOLINON

0,01 mol 6-(hydroksymetyl)benzoksazolinon settes til 50 cm^3 kloroform. 0,02 mol tionylklorid tilsettes dråpevis ved hjelp av en dryppetrakt. Blandingen bringes til tilbakeløp i 2 timer. Kloroformen dampes av under redusert trykk, og residuet tas opp 3 ganger med absolutt etanol for å eliminere spor av tionylklorid. Produktet tørkes og omkrystalliseres i 2-propanol.

25

Molar masse: 183,59 g.mol^{-1} for $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClNO}_2$

Smeltepunkt: 186-187°C

Utbytte: 72%

Rf: Eluent: metanol (mettet med ammoniakk)/kloroform (1:9)

30

Infrarødspektrometri

3200 cm^{-1}	vNH
1760 cm^{-1}	vCO-O
1610 cm^{-1}	vC=C

35

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (80 MHz, DMSO- d_6)

δ : 4,80 ppm	singlett	2H	CH ₂
δ : 7,20 ppm	kompleks	3H	H ₄ , H ₅ , H ₇
δ : 11,75 ppm	singlett	1H	NH utskiftbar med D ₂ O

5

Merk: Denne forbindelse (Preparasjon 10) utgjør en del av oppfinnelsen på samme måte som forbindelsene med formel (I).

10 Preparasjon 11: 6-HYDROKSYMETYLBENZOTIAZOLINON

0,01 mol 6-(etoksykarbonyl)benzotiazolinon og 0,03 mol litiumaluminiumhydrid i små porsjoner settes til 50 cm³ tetrahydrofuran avkjølt i et isbad. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 30 minutter. Den hydrolyseres i 100 cm³ isvann surgjort til pH 1 med 6N saltsyre. Produktet ekstraheres med 3 ganger 50 cm³ kloroform, og den organiske fase tørkes og inndampes. Forbindelsen tørkes og omkrystalliseres i acetonitril.

15

20 Molar masse: 181,21 g.mol⁻¹ for C₆H₇NO₂S

Smeltepunkt: 168-170°C

Utbytte: 40%

Rf: 0,2 Eluent: metanol (mettet med ammoniakk)/kloroform (1:9)

25

Infrarødspektrometri

3300 cm ⁻¹	vOH og vNH
3000 cm ⁻¹	vCH
3000 cm ⁻¹	vCO-S

30

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 4,50 ppm	singlett	2H	CH ₂
δ : 5,20 ppm	signal	1H	OH utvekselbar med D ₂ O
δ : 7,10 ppm	dublett	1H	H ₄ J ₄₋₅ =8,00 Hz
35 δ : 7,25 ppm	dublett	1H	H ₅ J ₅₋₄ =8,00 Hz
δ : 7,50 ppm	singlett	1H	H ₇
δ : 11,85 ppm	singlett	1H	NH utvekselbar med D ₂ O

Merk: Denne forbindelse (Preparasjon 11) utgjør en del av oppfinnelsen på samme måte som forbindelsene med formel (I).

5 Preparasjon 12: 6-(KLORMETYL) BENZOTIAZOLINON

0,01 mol 6-(hydroksymetyl)benzotiazolinon settes til 50 cm³ kloroform, og 0,02 mol tionylklorid tilsettes dråpevis ved hjelp av en dryppetrakt. Blandingen holdes ved tilbakeløps-temperatur i 2 timer. Kloroformen dampes av under redusert trykk, og residuet blir så tatt opp 3 ganger med absolutt etanol for å eliminere spor av tionylklorid. Produktet tørkes og omkrystalliseres i toluen.

15 Molar masse: 199,66 g.mol⁻¹ for C₈H₆ClNOS

Smeltepunkt: 183-184°C

Utbytte: 73%

Rf: 0,6 Eluent: metanol (mettet med ammoniakk)/kloroform (1:9)

20 Infrarødspektrometri

3140 cm⁻¹ vNH

3080-2820 cm⁻¹ vCH

1660 cm⁻¹ vCO-S

25 1600 cm⁻¹ vC=C

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (300 MHz, DMSO-d₆)

δ: 4,80 ppm singlett 2H CH₂

δ: 7,10 ppm dublett 1H H₄ J₄₋₅=8,25 Hz

30 δ: 7,50 ppm doblett 1H H₅ J₅₋₄=8,25 Hz

δ: 7,65 ppm singlett 1H H₇

δ: 12,00 ppm singlett 1H NH utvekselbar med D₂O

35 Merk: Denne forbindelse (Preparasjon 12) utgjør en del av oppfinnelsen på samme måte som forbindelsene i formel (I).

EKSEMPEL 1: 3-METYL-6-[(4-(2-METOKSYFENYL)-1-PIPERAZINYL)-METYL]-BENZOTIAZOLINON-HYDROKLORID

0,01 mol 3-metyl-6-(klormetyl)benzotiazolinon, 0,012 mol N-(orto-metoksyfenyl)piperazin-hydroklorid og 0,022 mol trietylamin settes til 20 cm³ dioksan. Blandingen oppvarmes til tilbakeløp med magnetisk omrøring i 6 døgn. Det uorganiske residuum filtreres av, og dioksanet blir så avdampet under redusert trykk. Residuet tas opp med 50 cm³ vann, filtreres og tørkes. Produktet oppløses i et minimum av absolutt etanol, og 100 cm³ absolutt etanol mettet med gassformig saltsyre tilsettes. Utfellingen filtreres av, vaskes med absolutt etanol, tørkes og omkrystalliseres så i metanol.

Molar masse: 405,95 g.mol⁻¹ for C₂₀H₂₄CLN₃O₂S

Smeltepunkt: 168°C

Utbytte: 33%

Rf: 0,8 Eluent: cykloheksan/toluen/acetone (5:2:3)

Infrarødspektrometri

3060-2840 cm ⁻¹	vCH
2640-2060 cm ⁻¹	vNH ⁺
1670 cm ⁻¹	vCO-S
1600 cm ⁻¹	vC=C

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (300 MHz, DMSO-d₆)

δ: 3,00 ppm	kompleks	4H	piperazin
δ: 3,40 ppm	kompleks	4H	piperazin
δ: 3,45 ppm	singlett	3H	N-CH ₃
δ: 3,80 ppm	singlett	3H	O-CH ₃
δ: 4,40 ppm	singlett	2H	CH ₂
δ: 7,00 ppm	kompleks	4H	fenyl
δ: 7,45 ppm	dublett	1H	H ₄ J ₄₋₅ =8,30 Hz
δ: 7,65 ppm	dublett	1H	H ₅ J ₅₋₄ =8,30 Hz
δ: 7,90 ppm	singlett	1H	H ₇
δ: 11,00 ppm	signal	1H	NH ⁺ utvekselbar med D ₂ O

**EKSEMPEL 2: 3-METYL-6-[(4-(2-METOKSYFENYL)-1-PIPERAZINYL)-
METYL] BENZOKSAZOLINON-HYDROKLORID**

0,010 mol 3-metyl-6-(klormetyl)benzoksazolinon, 0,20 mol
5 trietylamin, 0,012 mol N-(orto-metoksyfenyl)piperazin og
0,001 mol kaliumiodid settes til 50 cm³ aceton. Blandingen
oppvarmes til tilbakeløp med magnetisk røring i 4 døgn. Det
uorganiske residuum filtreres av, og filtratet blir så
inndampet til tørrhet under redusert trykk, 20 cm³ 1N
10 saltsyre og 30 cm³ etylacetat tilsettes. Blandingen røres
videre i 30 minutter. Utfellingen filtreres av, vaskes
flere ganger med etylacetat, tørkes og omkrystalliseres så i
metanol.

15 Molar masse: 389,88 g.mol⁻¹ for C₂₀H₂₄ClN₃O₃
Smeltepunkt: >260°C (hydrokloridform)
Smeltepunkt: 149-150°C (baseform)
Utbytte: 52%
Rf: 0,8 Eluent: metanol (mettet med ammonium)/kloroform (1:9)

20

Infrarødspektrometri

3060-2820 cm ⁻¹	vCH
2700-2300 cm ⁻¹	vNH ⁺
1780 cm ⁻¹	vCO-O
25 1610 cm ⁻¹	vC=C
1590 cm ⁻¹	vC=C

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (300 MHz, DMSO-d₆)

δ: 3,05 ppm	kompleks	4H	piperazin
30 δ: 3,40 ppm	kompleks	7H	N-CH ₃ , piperazin
δ: 3,80 ppm	singlett	3H	O-CH ₃
δ: 4,40 ppm	singlett	2H	CH ₂
δ: 6,95 ppm	kompleks	4H	fenyl
δ: 7,40 ppm	dublett	1H	H ₄ J ₄₋₅ =8,00 Hz
35 δ: 7,50 ppm	dublett	1H	H ₅ J ₅₋₄ =8,00 Hz
δ: 7,65 ppm	singlett	1H	H ₇
δ: 11,45 ppm	signal	1H	NH ⁺ utvekselbar med D ₂ O

**EKSEMPEL 3: 3-METYL-6-[(4-(2-FLUORFENYL)-1-PIPERAZINYL)-
METYL]-BENZOTIAZOLINON**

0,01 mol 3-metyl-6-(klormetyl)benzotiazolinon, 0,01 mol N-
5 (orto-fluorfenyl)piperazin og 0,01 mol trietylamin settes
til 20 cm³ dioksan. Blandingen oppvarmes ved tilbakeløp med
magnetisk omrøring i 3 døgn. Det uorganiske residuum fil-
trereres av, og dioksanet dampes så av under redusert trykk.
Residuet tas opp med 50 cm³ vann, filtreres av, tørkes og
10 omkrystalliseres i 1-propanol.

Molar masse: 357,45 g.mol⁻¹ for C₁₉H₂₀FN₃OS

Smeltepunkt: 152°C

Utbytte: 60%

15 Rf: 0,8 Eluent: cykloheksan/toluen/acetone (5:2:3)

Infrarødspektrometri

2960-2760 cm ⁻¹	vCH
1670 cm ⁻¹	vCO-S
20 1600 cm ⁻¹	vC=C

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (300 MHz, DMSO-d₆)

δ: 3,00 ppm	kompleks	4H	piperazin
δ: 3,35 ppm	kompleks	4H	piperazin
25 δ: 3,40 ppm	singlett	3H	N-CH ₃
δ: 3,55 ppm	singlett	2H	CH ₂
δ: 7,00 ppm	kompleks	4H	fenyl
δ: 7,25 ppm	dublett	1H	H ₄ J ₄₋₅ =8,25 Hz
δ: 7,35 ppm	dublett	1H	H ₅ J ₅₋₄ =8,25 Hz
30 δ: 7,65 ppm	singlett	1H	H ₇

**EKSEMPEL 4: 3-METYL-6-[(4-(2-FLUORFENYL)-1-PIPERAZINYL)-
METYL]-BENZOKSAZOLINONHYDROKLORID**

35 Fremgangsmåten er identisk med fremgangsmåten beskrevet for
å erholde Eksempel 2, idet den erstatter N-(orto-metoksy-
fenyl)piperazin med N-(orto-fluorfenyl)piperazin.

Reaksjonstid: 3 døgn

Molar masse: 377,84 g.mol⁻¹ for C₁₉H₂₁ClFN₃O₂

Smeltepunkt >260°C (hydrokloridform)

Smeltepunkt 134-135°C (baseform)

5 Utbytte: 50%

OmkrySTALLISERINGS-løsemiddel: metanol

Rf: 0,8 Eluent: metanol (mettet med ammoniakk)/kloroform (1:9)

10 Infrarødspektrometri

3040-2820 cm⁻¹ vCH

2740-2320 cm⁻¹ vNH⁺

1770 cm⁻¹ vCO-O

1610 cm⁻¹ vC=C

15

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (300 MHz, DMSO-d₆)

δ: 3,15 ppm kompleks 4H piperazin

δ: 3,20 ppm singlett 3H N-CH₃

δ: 3,50 ppm kompleks 4H piperazin

20 δ: 4,40 ppm singlett 2H CH₂

δ: 7,10 ppm kompleks 4H fenyl

δ: 7,40 ppm multipllett 1H H₄

δ: 7,45 ppm multipllett 1H H₅

δ: 7,65 ppm singlett 1H H₇

25 δ: 11,05 signal 1H NH⁺ utvekselbar med D₂O

Eksempel 5: 3-METYL-6-[(4-(KLORFENYL)-1-PIPERAZINYL)-METYL]-BENZOTIAZOLINON

30 Fremgangsmåten er identisk med den som er beskrevet for å erholde Eksempel 2, idet N-(orto-metoksyfenyl)piperazin erstattes med N-(para-klorfenyl)piperazin og 3-metyl-6-(klormetyl)benzoksazolinon erstattes med 3-metyl-6-(klor-metyl)benzotiazolinon. Produktet i hydrokloridform erholdes
35 i baseform i etylacetat i nærvær av trietylamin.

Reaksjonstid: 2 døgn

Molar masse: 373,90 g.mol⁻¹ for C₁₉H₂₀ClN₃OS

Smeltepunkt: 162-163°C

Utbytte: 45%

- 5 Omkrystalliserings-løsemiddel: metanol (mettet med ammoniakk/kloroform (1:9))

Infrarødspektrometri

	2969-2740 cm ⁻¹	vCH
10	1660 cm ⁻¹	vCO-S
	1590 cm ⁻¹	vC=C

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (300 MHz, DMSO-d₆)

	δ: 2,50 ppm	kompleks	4H	piperazin
15	δ: 3,10 ppm	kompleks	4H	piperazin
	δ: 3,40 ppm	singlett	3H	N-CH ₃
	δ: 3,55 ppm	singlett	2H	CH ₂
	δ: 6,90 ppm	kompleks	2H	H ₄ , H ₅
	δ: 7,30 ppm	kompleks	4H	fenyl
20	δ: 7,60 ppm	singlett	1H	H ₇

Eksempel 6: 3-METYL-6-[(4-(4-KLORFENYL)-1-PIPERAZINYL)-METYL]-BENZOKSAZOLINON

- 25 Fremgangsmåten er identisk med den beskrevet for å erholde Eksempel 2, idet N-(orto-metoksyfenyl)piperazin erstattes med N-(para-klorfenyl)piperazin. Produktet i hydrokloridform konverteres til baseform i etylacetat i nærvær av trietylamin.

30

Reaksjonstid: 3 døgn

Molar masse: 357,84 g.mol⁻¹ for C₁₉H₂₀ClN₃O₂

Smeltepunkt: 165-166°C

Utbytte: 65%

- 35 Omkrystalliserings-løsemiddel: metanol

Rf: 0,8 Eluent: metanol (mettet med ammoniakk)/kloroform (1:9)

Infrarødspektrometri

5	2960-2740 cm ⁻¹	vCH
	1760 cm ⁻¹	vCO-O
	1615 cm ⁻¹	vC=C
	1590 cm ⁻¹	vC=C

10 Kjernemagnetisk resonansspektografi (300 MHz, DMSO-d₆)

	δ: 2,50 ppm	kompleks	4H	piperazin
	δ: 3,10 ppm	kompleks	4H	piperazin
	δ: 3,35 ppm	singlett	3H	N-CH ₃
	δ: 3,55 ppm	singlett	2H	CH ₂
15	δ: 6,90 ppm	kompleks	2H	H ₄ , H ₅
	δ: 7,20 ppm	kompleks	4H	fenyl
	δ: 7,30 ppm	singlett	1H	H ₇

20 **EKSEMPEL 7: 4-METYL-7-[(4-(2-METOKSYFENYL)-1-PIPERAZINYL)-METYL]-3-OKSO-3,4-DIHYDRO-2H-1,4-BENZOKSAZIN**

Trinn A: 5-[(4-(2-METOKSYFENYL)-1-PIPERAZINYL)METYL]-2-(METYLAMINO)FENOL

25 Merk: Denne forbindelse utgjør en del av oppfinnelsen på samme måte som Eksempel 7.

0,08 mol natriumhydroksid oppløses i 5 cm³ vann, og 25 cm³ metanol og 0,01 mol 3-metyl-6-[(4-(orto-metoksyfenyl)-1-piperazinyll)-1-piperazinyll)metyl]benzoksazolinon-hydroklorid blir så tilsatt. Blandingen blir oppvarmet til tlbakeløp med magnetisk omrøring i 2 timer. Metanolen blir dampet av under redusert trykk, og residuet blir så oppløst i 50 cm³ vann. Løsningen plasseres i et bad av iskaldt vann, 6N saltsyre tilsettes til pH=1, og blandingen blir så gjort alkalisk med 10% vandig kaliumkarbonatopløsning til pH=8-9. Blandingen omrøres i 30 minutter. Utfellingen

filtreres av, vaskes med vann til vaskevæsken er nøytral, tørkes og omkrystalliseres i toluen.

Molar masse: 368,88 g.mol⁻¹ for C₁₉H₂₆ClN₃O₂

5 Smeltepunkt: 155-145°C

Utbytte: 67%

Rf: Eluent: metanol (mettet med ammoniakk)/kloroform (1:9)

Infrarødspektrometri

10	3500 cm ⁻¹	vOH
	3180 cm ⁻¹	vNH
	2980-2800 cm ⁻¹	vCH
	2720-2800 cm ⁻¹	vNH ⁺
	1620 cm ⁻¹	vC=C
15	1590 cm ⁻¹	vC=C

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (300 MHz, DMSO-d₆)

	δ: 2,75 ppm	singlett	3H	N-CH ₃
	δ: 3,10 ppm	kompleks	4H	piperazin
20	δ: 3,40 ppm	singlett	4H	piperazin
	δ: 3,80 ppm	singlett	3H	O-CH ₃
	δ: 4,10 ppm	singlett	2H	CH ₂
	δ: 5,10 ppm	signal	1H	OH utvekselbar med D ₂ O
	δ: 6,40 ppm	dublett	1H	H ₃ J ₃₋₄ =7,95 Hz
25	δ: 6,95 ppm	kompleks	6H	H ₄ , H ₆ og fenyl
	δ: 9,60 ppm	singlett	1H	NH utvekselbar med D ₂ O
	δ: 10,80 ppm	signal	1H	NH ⁺ utvekselbar med D ₂ O

Trinn B: 4-METYL-7-[(4-(2-METOKSYFENYL)-1-PIPERAZINYL)-
30 METYL]-3-OKSO-3,4-DIHYDRO-2H-1,4-BENZOKSAZIN

0,01 mol natrium oppløses i 40 cm³ absolutt etanol. Den
absolutte etanol dampes av, og 20 cm³ dimetylsulfoksid og
0,01 mol 5-[(4-(orto-metoksyfenyl)-1-piperaziny)metyl]-2-
35 (metylamino)fenol tilsettes deretter. Blandingen røres i 30
minutter, 0,01 mol etylbromacetat tilsettes, og blandingen
får stå i 16 timer ved romtemperatur med magnetisk røring.

Den blir hydrolysert i 100 cm³ isvann og løsningen blir
 surgjort med 1N saltsyre til pH=1 og deretter gjort alka-
 lisk med 10% vandig kaliumkarbonat til pH=8-9. Produktet
 ekstraheres 3 ganger med 30 cm³ etylacetat. Den organiske
 5 fase vaskes med vann, tørkes over magnesiumsulfat og blir
 så inndampet under redusert trykk. Residuet vaskes med
 eter, blandingen filtreres og eteren dampes av under redu-
 sert trykk. Produktet tørkes og omkrystalliseres i absolutt
 etanol.

10 Molar masse: 367,44 g.mol⁻¹ for C₂₁H₂₅N₃O₃

Smeltepunkt: 141-143°C

Utbytte: 41%

15 Rf: 0,8 Eluent: metanol (mettet med ammoniakk)/kloroform
 (1:9)

Infrarødspektrometri

2980-2740 cm⁻¹ vCH

1670 cm⁻¹ vCO

20 1585 cm⁻¹ vC=C

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (300 MHz, DMSO-d₆)

δ: 2,50 ppm kompleks 4H piperazin

δ: 2,95 ppm kompleks 4H piperazin

25 δ: 3,30 ppm singlett 3H N-CH₃

δ: 3,45 ppm singlett 2H CH₂

δ: 3,75 ppm singlett 3H O-CH₃

δ: 4,65 ppm singlett 2H H₂ (benzoksazin)

δ: 7,00 ppm kompleks 7H H₅, H₆, H₈ og fenyl

EKSEMPEL 8: 4-METYL-7-[(4-(2-FLUORFENYL)-1-PIPERAZINYL)-
METYL]-3-OKSO-3,4-DIHYDRO-2H-1,4-BENZOKSAZIN

Trinn A: 5-[(4-(2-FLUORFENYL)-1-PIPERAZINYL)METYL]-2-
(METYLAMINO) FENOL

Merk: Denne forbindelse utgjør en del av oppfinnelsen på samme måte som forbindelsen i Eksempel 8.

10 Fremgangsmåten er identisk med den som er beskrevet for Eksempel 7, trinn A, men 3-metyl-6-[(4-(orto-metoksyfenyl)-1-piperaziny]metyl]benzoksazolinon-hydroklorid erstattes med 3-metyl-6-[(4-(orto-fluorfenyl)-1-piperaziny]metyl]-benzoksazolinon-hydroklorid.

15 Reaksjonstid: 2 timer
Molar masse: 315,39 g.mol⁻¹ for C₁₈H₂₂FN₃O
Smeltepunkt: 170-171°C
Utbytte: 79%

20 Omkrystalliserings-løsemiddel: toluen
Rf: 0,5 Eluent: metanol (mettet med ammoniakk)/kloroform (1:9)

Infrarødspektrometri

25 3420 cm⁻¹ vOH og vNH
3040-2780 cm⁻¹ vCH
1610 cm⁻¹ vC=C

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (300 MHz, DMSO-d₆)

30	δ: 2,50 ppm	kompleks	4H	piperazin
	δ: 2,70 ppm	singlett	3H	N-CH ₃
	δ: 3,00 ppm	kompleks	4H	piperazin
	δ: 3,35 ppm	multipllett	2H	CH ₂
	δ: 4,70 ppm	signal	1H	OH utvekselbar med D ₂ O
35	δ: 6,35 ppm	dublett	1H	H ₃ J ₃₋₄ =8,15 Hz
	δ: 6,50 ppm	dublett	1H	H ₄ J ₄₋₃ =8,15 Hz
	δ: 6,60 ppm	singlett	1H	H ₆

δ : 7,00 ppm kompleks 4H fenyl
 δ : 9,20 ppm singlett 1H NH utvekselbar med D₂O

Trinn B: 4-METYL-7-[(4-(2-FLUORFENYL)-1-PIPERAZINYL)-
 METYL]-3-OKSO-3,4-DIHYDRO-2H-1,4-BENZOKSAZIN

Fremgangsmåten er identisk med den beskrevet for å erholde
 Eksempel 7, trinn B fra Eksempel 7, trinn A, idet man an-
 vender forbindelsen erholdt i Eksempel 8, trinn A.

Reaksjonstid: 16 timer

Molar masse: 355,41 g.mol⁻¹ for C₂₀H₂₂FN₃O₂

Smeltepunkt: 126-128°C

Utbytte: 36%

OmkrySTALLISERINGS-løsemiddel: absolutt etanol

Rf: 0,8 Eluent: metanol (mettet med ammoniakk)/kloroform
 (1:9)

Infrarødspektrometri

3000-2740 cm⁻¹ vCH
 1670 cm⁻¹ vCO
 1605 cm⁻¹ vC=C

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (300 MHz, DMSO-d₆)

δ : 2,50 ppm kompleks 4H piperazin
 δ : 3,00 ppm kompleks 4H piperazin
 δ : 3,30 ppm singlett 3H N-CH₃
 δ : 3,50 ppm singlett 2H CH₂
 δ : 4,65 ppm singlett 2H H₂ (benzoksazin)
 δ : 7,00 ppm kompleks 7H H₅, H₆, H₈, fenyl

EKSEMPEL 9: 4-METYL-7-[(4-(4-KLORFENYL)-1-PIPERAZINYL)-METYL]-3-OKSO-3,4-DIHYDRO-2H-1,4-BENZOKSAZIN

Trinn A: 5-[(4-(4-KLORFENYL)-1-PIPERAZINYL)METYL]-2-(METYLAMINO)]-FENOL

Dette produkt er en del av oppfinnelsen på samme måte som Eksempel 9, for hvilket det utgjør et syntese-mellomprodukt.

10 Fremgangsmåten er identisk med den beskrevet for å erholde Eksempel 8, trinn A, idet 3-metyl-6-[(4-(4-para-klorfenyl)-1-piperazinyll)-metyl]]benzoksazolinon anvendes som utgangsmateriale.

15 Reaksjonstid: 2 timer

Molar masse: 331,84 g.mol⁻¹ for C₁₈H₂₂ClN₃O

Smeltepunkt: 159-160°C

Utbytte: 76%

Omkrystalliserings-løsemiddel: toluen

20 Rf: 0,4 Eluent: metanol (mettet med ammoniak) /kloroform (1:9)

Infrarødspektrometri

	3380 cm ⁻¹	vOH og vNH
25	2940-2780 cm ⁻¹	vCH
	1610 cm ⁻¹	vC=C
	1590 cm ⁻¹	vC=C

Kjernemagnetisk resonansspektrometri

30	δ: 2,30 ppm	komoleks	4H	piperazin
	δ: 2,70 ppm	singlett	3H	N-CH ₃
	δ: 3,10 ppm	kompleks	4H	piperazin
	δ: 3,35 ppm	singlett	2H	CH ₂
	δ: 4,70 ppm	signal	1H	OH utvekselbar med
35			D ₂ O	
	δ: 6,35 ppm	dublett	1H	H ₃ J ₃₋₄ =7,90 Hz
	δ: 6,50 ppm	doblett	1H	H ₄ J ₄₋₃ =7,90 Hz

	δ : 6,60 ppm	singlett	1H	H ₆
	δ : 6,90 ppm	dublett	2H	H _{1'} , H _{5'} (fenyl)
				$J_{1'-2'} = J_{5'-4'} = 8,65$ Hz
5	δ : 7,20 ppm	dublett	2H	H _{2'} , H _{4'} (fenyl)
				$J_{2'-1'} = J_{4'-5'} = 8,65$ Hz
	δ : 9,20 ppm	singlett	1H	NH utvekselbar med D ₂ O

- 10 Trinn B: 4-METYL-7-[(4-(4-KLORFENYL)-1-PIPERAZINYL)METYL]-3-OKSO-3,4-DIHYDRO-2H-1,4-BENZOKSAZIN-HYDROKLORID

- 15 Fremgangsmåten er identisk med den beskrevet for å erholde Eksempel 7, trinn B, idet man som utgangsmateriale brukte produktet erholdt i Trinn A fra Eksempel 9. Produktet renses på en silikagelkolonne med diklormetan/metanol (9,9:0,1) som eluent. Forbindelsen oppløses i et minimum av aceton, og 100 cm³ vannfri eter mettet med gassformig saltsyre tilsettes. Utfellingen filtreres fra, vaskes med
- 20 eter, tørkes og blir deretter omkrystallisert.

Molar masse: 408.32 g.mol⁻¹ for C₂₀H₂₃Cl₂O₂

Smeltepunkt: 243-244°C

Utbytte: 32%

- 25 Omkrystalliserings-løsemiddel: 95° sterk etanol
Rf: 0,8 Eluent: metanol (mettet med ammoniakk)/kloroform (1:9)

Infrarødspektrometri

- 30 2980-2820 cm⁻¹ vCH
2720-2300 cm⁻¹ vNH⁺
1685 cm⁻¹ vCO
1615 cm⁻¹ vC=C
1590 cm⁻¹ vC=C

Kjerneremagnetisk resonansspektrometri (300 MHz, DMSO- d_6)

	δ : 3,30 ppm	kompleks	11H	N-CH ₃ og piperazin
	δ : 4,30 ppm	singlett	2H	CH ₂
	δ : 4,70 ppm	singlett	2H	H ₂ (benzoksazin)
5	δ : 7,00 ppm	kompleks	2H	H ₅ , H ₆
	δ : 7,30 ppm	kompleks	5H	H ₆ og fenyl
	δ : 11,60 ppm	signal	1H	NH ⁺ utvekselbar med D ₂ O

**EKSEMPEL 10: 6-[-4-(2-FLUORFENYL)-1-PIPERAZINYL]METYL]-
BENZOKSAZOLINON**

0,010 mol 6-(klormetyl)benzoksazolinon, 0,012 mol N-(orto)-fluorfenyl-piperazin, 0,020 mol trietylamin og 0,001 mol kaliumjodid settes til 50 cm³ aceton. Blandingen oppvarmes til tilbakeløpstemperatur i 2 døgn med magnetisk omrøring. Det uorganiske residuum filtreres av, og acetonet dampes av. 30 cm³ 1N salsyre og 20 cm³ etylacetat tilsettes. Blandingen får stå i 30 minutter med magnetisk omrøring. Den erholdte utfelling filtreres fra og vaskes flere ganger med etylacetat. Produktet erholdes som hydroklorid i baseform i etylacetat i nærvær av trietylamin. Produktet tørkes og omkrystalliseres så i toluen.

Molar masse: 327,36 g.mol⁻¹ for C₁₈H₁₈FN₃O₂

Smeltepunkt: 177-179°C

Utbytte: 46%

Rf: 0,4 Eluent: metanol (mettet med ammoniakk)/kloroform (1:9)

Infrarødspektrometri

3240 cm ⁻¹	vNH
2960-2740 cm ⁻¹	vCH
1760 cm ⁻¹	vCO-O
1610 cm ⁻¹	vC=C

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (300 MHz, DMSO- d_6)

	δ : 2,50 ppm	kompleks	4H	piperazin
	δ : 3,00 ppm	kompleks	4H	piperazin
	δ : 3,50 ppm	singlett	2H	CH ₂
5	δ : 7,00 ppm	kompleks	6H	H ₄ , H ₅ og fenyl
	δ : 7,20 ppm	singlett	1H	H ₇
	δ : 11,50 ppm	singlett	1H	NH utvekselbar med D ₂ O

EKSEMPEL 11: 3-[2-(4-(4-FLUORBENZOYL)-1-PIPERIDYL)ETYL]-6-
10 [(4-(2-FLUORFENYL)-1-PIPERAZINYL)METYL]BENZOKSAZOLINON

0,010 mol 6-[(4-(orto-fluorfenyl)-1-piperazinyl)metyl]benz-
oksazolinon og 0,060 mol kaliumkarbonat settes til 50 cm³
vannfri dimetylformaid. Blandingen omrøres i 30 minutter
15 ved tilbakeløp, og 0,012 mol 1-(2-kloretyl)-4-(para-fluor-
benzoyl)piperidin-hydroklorid tilsettes. Blandingen opp-
varmes til tilbakeløpstemperatur i 3 timer med magnetisk
omrøring. Den avkjøles, det uorganiske faste stoff filtre-
res av og filtratet helles i 100 cm³ iskaldt vann. Utfel-
20 lingen som danner seg filtreres av, vaskes med vann, tørkes
og omkrystalliseres i absolutt etanol.

Molar masse: 560,64 g.mol⁻¹ for C₃₂H₃₄F₂N₄O₃

25 Smeltepunkt: 124-126°C

Utbytte: 82%

Rf: 0,7 Eluent: metanol (mettet med ammoniakk)/kloroform
(1:9)

30 Infrarødspektrometri

2960-2740 cm ⁻¹	vCH
1775 cm ⁻¹	vCO-O
1670 cm ⁻¹	vCO
1600 cm ⁻¹	vC=C

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (300 MHz, DMSO-d₇)

	δ: 1,45 ppm	multipllett	2H	piperidin
	δ: 1,70 ppm	multipllett	2H	piperidin
	δ: 2,15 ppm	multipllett	2H	piperidin
5	δ: 2,50 ppm	kompleks	4H	piperazin
	δ: 2,65 ppm	triplett	2H	<u>CH</u> ₂ -piperidin J _{e-d} =5,95 Hz
	δ: 3,00 ppm	kompleks	6H	piperazin og piperidin
	δ: 3,35 ppm	multipllett	1H	<u>piperidin</u> -CO
	δ: 3,55 ppm	singlett	2H	<u>CH</u> ₂ -piperazin
10	δ: 3,90 ppm	triplett	2H	<u>CH</u> ₂ -CH ₂ -piperidin J _{d-e} =5,95 Hz
	δ: 7,05 ppm	kompleks	5H	H ₄ og <u>fenyl</u> (piperazin)
	δ: 7,30 ppm	kompleks	4H	H ₅ , H ₇ og <u>benzoyl</u> (piperidin)
15	δ: 8,00 ppm	kompleks	2H	<u>benzoyl</u> (piperidin)

EKSEMPEL 12: 6-[(4-(2-FLUORFENYL)-1-PIPERAZINYL)METYL]-BENZOTIAZOLINON-HYDROKLORID

20 0,010 mol 6-(klormetyl)benzotiazolinon, 0,012 mol N-(orto-fluorfenyl)-piperazin, 0,020 mol trietylamin og 0,001 mol kaliumjodid settes til 50 cm³ aceton. Blandingen oppvarmes til tilbakeløp i 2 døgn med magnetisk omrøring. Det uorganiske residuum filtreres fra, og acetonet dampes av. 30 cm³

25 1N saltsyre og 20 cm³ etylacetat tilsettes. Blandingen får stå i 30 minutter med magnetisk omrøring. Den erholdte utfelling filtreres fra og vaskes flere ganger med etylacetat. Produktet tørkes og omkrystalliseres så i etanol av 95° styrke.

30

Molar masse: 379,88 g.mol⁻¹ for C₁₈H₁₉ClFN₃OS

Smeltepunkt: >260°C

Utbytte: 61%

Rf: 0,5 Eluent: metanol(mettet med ammoniakk)/kloroform

35

(1:9)

Infrarødspektrometri

	3120 cm ⁻¹	vNH
	2940-2820 cm ⁻¹	vCH
	2740-2540 cm ⁻¹	vNH ⁺
5	1670 cm ⁻¹	vCO-S
	1610 cm ⁻¹	vC=C

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (300 MHz, DMSO-d₆)

	δ: 3,10 ppm	kompleks	4H	piperazin
10	δ: 3,40 ppm	kompleks	4H	piperazin
	δ: 4,50 ppm	singlett	2H	CH ₂
	δ: 7,10 ppm	kompleks	5H	H ₄ og fenyl
	δ: 7,50 ppm	dublett	1H	H ₅ J ₅₋₄ =8,20 Hz
	δ: 7,80 ppm	singlett	1H	H ₇
15	δ: 9,70 ppm	signal	1H	NH ⁺ utvekselbar med D ₂ O
	δ: 12,15 ppm	singlett	1H	NH utvekselbar med D ₂ O

EKSEMPEL 13: 3-[2-(4-(4-FLUORBENZOYL)-1-PIPERIDYL)ETYL]-6-
 20 [(4-(2-FLUORFENYL)-1-PIPERAZINYL)METYL]-
 BENZOTIAZOLINON-DIHYDROKLORID

0,010 mol 6-[(4-(orto-fluorfenyl)-1-piperazinyll)metyl]-
 benzotiazolinon og 0,060 mol kaliumkarbonat settes til 50
 25 cm³ vannfri dimetylformamid. Blandingen omrøres i 30 minut-
 ter ved tilbakeløp, og 0,012 mol 1-(2-kloretyl)-4-(para-
 fluorbenzoyl)piperidin-hydroklorid tilsettes. Blandingen
 varmes ved tilbakeløp i 1 time med magnetisk omrøring. Den
 30 avkjøles, det uorganiske faste stoff filtreres fra og
 filtratet helles i 100 cm³ iskaldt vann. Utfellingen fil-
 treres fra, vaskes med vann og tørkes. Produktet gjøres
 oppløselig i et minimum av aceton, og 100 cm³ vannfri eter
 mettet med gassformig saltsyre tilsettes. Utfellingen fil-
 35 treres fra, vaskes med eter, tørkes og omkrystalliseres så
 i absolutt etanol.

Molar masse: 649.63 g.mol⁻¹ for C₃₂H₃₆Cl₂F₂N₄O₂S

Smeltepunkt: 251-253°C

Utbytte: 56%

Rf: 0,6 Eluent: metanol (mettet med ammoniakk)/kloroform
(1:9)

Infrarødspektrometri

3060-2800 cm⁻¹ vCH
2740-2280 cm⁻¹ vNH⁺
10 1670 cm⁻¹ vCO-S og vCO
1590 cm⁻¹ vC=C

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (300 MHz, DMSO-d₆)

15 δ: 2,00 ppm kompleks 4H piperidin
δ: 3,20 ppm kompleks 4H piperazin
δ: 3,45 ppm kompleks 11H piperazin, piperidin,
CH₂-piperidin
δ: 4,45 ppm kompleks 4H CH₂-piperazin,
CH₂-CH₂-piperidin
20 δ: 7,10 ppm kompleks 4H fenyl (piperazin)
δ: 7,40 ppm kompleks 2H H₂, H₅
δ: 4,45 ppm kompleks 4H CH₂-piperazin
δ: 7,80 ppm kompleks 2H benzoyl (piperidin)
δ: 8,00 ppm singlett 1H H₇
25 δ: 8,10 ppm kompleks 2H benzoyl (piperidin)
δ: 11,25 ppm signal 1H NH⁺ utvekselbar med D₂O
δ: 11,70 ppm signal 1H NH⁺ utvekselbar med D₂O

EKSEMPEL 14: 3-METYL-6-[(4-(BENZO[d]-1,2-TIAZOLYL)-1-PIPERAZINYL)-METYL]BENZOTIAZOLINON

0,010 mol 3-metyl-6-(klormetyl)benzotiazolinon, 0,012 mol
1-(3-benzisotiazolyl)piperazin, 0,020 mol trietylamin og
0,001 mol kaliumjodid settes til 50 cm³ aceton. Blandingen
35 oppvarmes til tilbakebøl med magnetisk omrøring i 2 døgn.

Det uorganiske residuum filtreres fra og acetonet dampes av. 30 cm³ 1N saltsyre og 20 cm³ etylacetat tilsettes. Blandingen får stå i 30 minutter med magnetisk omrøring. Utfellingen filtreres fra og vaskes flere ganger med etyl-

5 acetat. Produktet i hydrokloridform konverteres til baseform i etylacetat i nærvær av trietylamin. Produktet tørkes og omkrystalliseres i metanol.

Molar masse: 396.53 g.mol⁻¹ for C₂₀H₂₀N₄OS₂

10 Smeltepunkt: 163-165°C

Utbytte: 31%

Rf: Eluent: metanol (mettet med ammoniakk)/kloroform (1:9)

Infrarødspektrometri

15 2980-2760 cm⁻¹ vCH
1665 cm⁻¹ vCO-S
1580 cm⁻¹ vC=S

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (300 MHz, DMSO-d₆)

20 δ: 2,60 ppm kompleks 4H piperazin
δ: 3,40 ppm kompleks 7H N-CH₃, og piperazin
δ: 3,60 ppm singlett 2H CH₂
δ: 7,30 ppm dublett 1H H₄ J₄₋₅=8,00 Hz
δ: 7,40 ppm dublett 1H H₅ J₅₋₄=8,00 Hz
25 δ: 7,50 ppm kompleks 2H benzisotiazol
δ: 7,65 ppm singlett 1H H₇
δ: 8,05 ppm kompleks 2H benzisotiazol

EKSEMPEL 15: 3-METYL-6-[(4-(BENZO[d]-1,2-TIAZOLYL)-1-PIPERAZINYL)-METYL]BENZOKSAZOLINON

30

0,010 mol 3-metyl-6-(klormetyl)benzoksazolinon, 0,012 mol 1-(3-benzisotiazolyl)piperazin, 0,020 mol trietylamin og 0,001 mol kaliumjodid settes til 50 cm³ aceton. Blandingen oppvarmes til tilbakeløp med magnetisk omrøring i 3 døgn.

35 Det uorganiske residuum filtreres fra og acetonet dampes av. 30 cm³ 1N saltsyre og 20 cm³ etylacetat tilsettes.

Blandingen får stå i 30 minutter med magnetisk omrøring.
Den erholdte utfelling filtreres fra og vaskes flere ganger
med etylacetat. Produktet i hydrokloridform konverteres til
baseform i etylacetat i nærvær av trietylamin. Produktet
5 tørkes og omkrystalliseres så i absolutt etanol.

Molar masse: 380.47 g.mol⁻¹ for C₂₀H₂₀N₄O₂S

Smeltepunkt: 193-194°C

Utbytte: 72%

10 Rf: 0,6 Eluent: metanol (mettet med ammoniakk)/kloroform
(1:9)

Infrarødspektrometri

	3080-2760 cm ⁻¹	vCH
15	1760 cm ⁻¹	vCO-O
	1620 cm ⁻¹	vC=C
	1590 cm ⁻¹	vC=C

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (300 MHz, DMSO-d₆)

20	δ: 2,60 ppm	kompleks	4H	piperazin
	δ: 3,35 ppm	singlett	3H	N-CH ₃
	δ: 3,50 ppm	kompleks	4H	piperazin
	δ: 3,60 ppm	singlett	2H	CH ₂
	δ: 7,20 ppm	kompleks	2H	H ₄ , H ₅
25	δ: 7,30 ppm	singlett	1H	H ₇
	δ: 7,50 ppm	kompleks	2H	benzisotiazol
	δ: 8,05 ppm	kompleks	2H	benzisotiazol

30 **EKSEMPEL 16:** 4-METYL-7-[(4-(BENZO[d]-1,2-TIAZOLYL)-1-
PIPERAZINYL)METYL]-3-OKSO-3,4-DIHYDRO-2H-
1,4-BENZOKSAZIN-HYDROKLORID

Trinn A: 5-[(4-(3-BENZISOTIAZOLYL)-1-PIPERAZINYL)METYL]-2-
(METYL-AMINO)FENOL

35 Dette produkt er en del av oppfinnelsen på samme måte som
Eksempel 16, for hvilket det utgjør et syntese-intermediat.

0,08 mol natriumhydroksyd oppløses i 5 cm³ vann, og deretter tilsettes 25 cm³ metanol og 0,01 mol 3-metyl-6-[(4-(3-benzisotiazolyl)-1-piperazinyl)metyl]benzoksazolinon-hydroklorid. Blandingen oppvarmes til tilbakeløpstemperatur med magnetisk omrøring i 2 timer. Metanolen dampes av under redusert trykk, og residuet oppløses i 50 cm³ vann. Natriumet plasseres i et bad av iskaldt vann, 6N saltsyre tilsettes inntil pH=1, og blandingen blir gjort alkalisk med 10% vandig kaliumkarbonatoppløsning til pH=8-9. Blandingen omrøres i 30 minutter. Den erholdte utfelling filtreres av, vaskes med vann til vaskevæsken er nøytral, tørkes og omkrystalliseres i toluen.

Molar masse: 354.47 g.mol⁻¹ for C₁₉H₂₂N₄OS

Smeltepunkt: 153-154°C

Utbytte: 55%

OmkrySTALLISERINGS-løsemiddel: toluen

Rf: 0,4 Eluent: metanol (mettet med ammoniakk) /kloroform (1:9)

Infrarødspektrometri

3320 cm⁻¹ vOH og vNH

3060-2760 cm⁻¹ vCH

1610 cm⁻¹ vC=C

1590 cm⁻¹ vC=C

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (300 MHz, DMSO-d₆)

δ: 2,55 ppm kompleks 4H piperazin

δ: 2,70 ppm signal 3H N-CH₃

δ: 3,40 ppm kompleks 6H CH₂, piperazin

δ: 4,20 ppm signal 1H OH utvekselbar med D₂O

δ: 6,40 ppm dublett 1H H₃ J₃₋₄=7,50 Hz

δ: 6,60 ppm dublett 1H H₄ J₄₋₃=7,50 Hz

δ: 6,70 ppm singlett 1H H₇

δ: 7,50 ppm kompleks 2H benzisotiazol

δ: 8,00 ppm kompleks 2H benzisotiazol

δ: 9,20 ppm singlett 1H NH utvekselbar med D₂O

Trinn B: 4-METYL-7-[(4-(3-BENZO[d]-1,2-TIAZOLYL)-1-PIPERAZINYL)METYL]-3-OKSO-3,4-DIHYDRO-2H-1,4-BENZOKSAZIN-HYDROKLORID

- 5 0,01 mol natrium oppløses i 40 cm³ absolutt etanol. Den absolutte etanol dampes av, og 20 cm³ dimetylsulfoksid og 0,01 mol 5-[(4-(3-benzisotiazolyl)-1-piperazinyll)metyl]-2-(metylamino)fenol tilsettes så. Blandingen røres i 30 minutter, 0,01 mol etylbromacetat tilsettes, og blandingen
- 10 får stå ved romtemperatur med magnesium-omrøring i 16 timer. Den blir hydrolysert i 100 cm³ iskalddt vann, og løsningen surgjøres med 1N saltsyre til pH=1 og gjøres så alkalisk med 10% vandig kaliumkarbonat til pH=8-9. Blandingen røres i 1 time. Utfellingen filtreres fra, vaskes med
- 15 vann til vaskevæskene er nøytral, tørkes og renses deretter på en kiselgelkolonne med eluenten, diklormetan/metanol (9,8:0,2). Produktet gjøres oppløselig i et minimum av aceton, og 100 cm³ eter mettet med gassformig saltsyre tilsettes. Blandingen blir omrørt i 30 minutter. Utfellingen
- 20 filtreres, vaskes med vann, tørkes og omkrystalliseres i absolutt etanol.

Molar masse: 430.96 g.mol⁻¹ for C₂₁H₂₃ClN₄O₂S

Smeltepunkt: 248-250°C

25 Utbytte: 63%

Rf: 0,6 Eluent: metanol (mettet med ammoniakk)/kloroform (1:9)

Infrarødspektrometri

- 30 3060-2820 cm⁻¹ vCH
2720-2420 cm⁻¹ vNH⁺
1680 cm⁻¹ vCO
1610 cm⁻¹ vC=C
1590 cm⁻¹ vC=C

Kjernemagnetisk resonansspektrometri (300 MHz, DMSO-d₆)

	δ: 3,30 ppm	singlett	3H	N-CH ₃
	δ: 3,50 ppm	kompleks	8H	piperazin
	δ: 4,40 ppm	singlett	2H	CH ₂
5	δ: 4,70 ppm	singlett	2H	H ₂ (benzoksazin)
	δ: 7,25 ppm	dublett	1H	H ₅ J ₅₋₆ =8,40 Hz
	δ: 7,35 ppm	kompleks	2H	H ₆ , H ₈
	δ: 7,60 ppm	kompleks	2H	benzisotiazol
	δ: 8,10 ppm	kompleks	2H	benzisotiazol
10	δ: 11,30 ppm	signal	1H	NH ⁺ utvekselbar med D ₂ O

EKSEMPEL 17: 3-[2-[4-(4',4"-DIFLUORBENZHYDRYLIDEN)-1-PIPERIDINYL]ETYL]-6-[(4-(2-FLUORFENYL)-1-PIPERAZINYL)-METYL]BENZOKSAZOLINONDIHYDROKLORID

Ved å anvende fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 11, men erstatte 1-(2-kloretyl)-4-(para-fluorbenzoyl)piperidin med 1-(2-kloretyl)-4-(4',4"-difluorbenzhydryliden)-piperidin erholdes tittelproduktet.

Ved å anvende samme fremgangsmåte som i Eksempel 1 til 17, men ved å bruke de passende utgangsmaterialer, erholdes forbindelsene fra Eksemplene 18 til 26.

EKSEMPEL 18: 3-METYL-6-[(4-(4-AMINOSULFONYLFENYL)-1-PIPERAZINYL)-METYL]BENZOKSAZOLINON-HYDROKLORID

EKSEMPEL 19: 3-METYL-6-[(4-(4-AMINOSULFONYLENYL)-1-PIPERAZINYL)-METYL]BENZOTIAZOLINON-HYDROKLORID

EKSEMPEL 20: 4-METYL-7-{[(4-(4-AMINOSULFONYLFENYL)-1-PIPERAZINYL)METYL]-3-OKSO-3,4-DIHYDRO-2H-1,4-BENZOKSAZIN-HYDROKLORID}

EKSEMPEL 21: 3-METYL-6-{[(4-(3-METOKSYFENYL)-1-PIPER-
AZINYL]-METYL}-BENZOTIAZOLINON-HYDROKLORID

Smeltepunkt: 208-210°C

5

EKSEMPEL 22: 3-METYL-6-{[(4-(3-METOKSYFENYL)-1-PIPER-
AZINYL]-METYL}-BENZOKSAZOLINON-HYDROKLORID

Smeltepunkt: 227-229°C

10

EKSEMPEL 23: 4-METYL-7-{[4-(3-METOKSYFENYL)-1-PIPERAZIN-
YL]METYL}-3-OKSO-3,4-DIHYDRO-2H-1,4-BENZ-
OKSAZIN-HYDROKLORID

15

Smeltepunkt: 188-190°C

EKSEMPEL 24: 4-METYL-7-{[4-(4-METOKSYFENYL)-1-PIPERAZIN-
YL]METYL}-3-OKSO-3,4-DIHYDRO-2H-1,4-BENZ-
OKSAZIN-HYDROKLORID

20

Smeltepunkt: 156-158°C

EKSEMPEL 25: 3-METYL-6-{[4-(4-METOKSYFENYL)-1-PIPERAZIN-
YL]METYL}BENZOTIAZOLINON-HYDROKLORID

25

Smeltepunkt: >260°C

EKSEMPEL 26: 3-METYL-6-{[4-(4-METOKSYFENYL)-1-PIPERAZIN-
YL]METYL}BENZOKSAZOLINON-HYDROKLORID

30

Smeltepunkt: >250°C

FARMAKOLOGISK STUDIE AV FORBINDELSENE IFØLGE OPPFINNELSEN**EKSEMPEL A: IN VITRO AFFINITETSTEST FOR D₄, D₂ og 5-HT_{1A}-RESEPTORER**

5

In vitro affinitetstesten for 5-HT_{1A}, D₄- og D₂-reseptorer ble utført ifølge klassiske bindingsteknikker.

10

Resultatene av disse studiene viser at forbindelsene ifølge oppfinnelsen utøver en K_i i størrelsesordenen 10⁻⁷ M med hensyn på 5-HT_{1A}- og D₂-reseptorer, ekvivalent med en ca. 100 ganger lavere affinitet enn forbindelsene i søknad EP 478446.

15

Affiniteten for D_{4,4}-reseptorene ble bestemt ved sammenligningsforsøk med [³H]spiperon (NEN, les Ullis, Frankrike). Membraner fremstilt av CHO-celler transfektert med den humane D_{4,4}-reseptor ble innkjøpt fra Receptor Biology Inc. (MD, USA). Membranene (30 µg membranprotein) inkuberes i

20

triplikat med 0,5 nM [³H]spiperon og den kalde liganden i et endelig volum på 0,5 ml i 60 min ved 25°C. Inkubasjonsbufferen inneholder 50 mM TRIS-HCl (pH 7,4), 100 mM NaCl, 5 mM KCl, 5 mM MgCl₂ og 1 mM EDTA. Ikke-spesifikk binding bestemmes med 10 µM haloperidol. På slutten av inkuberingen

25

ble inkubasjonsmediet filtrert gjennom WHATMAN GF/B-filtre impregnert med 0,1% polyetylenimin og vasket tre ganger med 2 ml avkjølt buffer. Radioaktiviteten som holdes tilbake på filteret bestemmes med væskescintillasjons-telling. Bindingsisotermene analyseres ved ikke-lineær regresjon ved å bruke "PRISM" software (GraphPad Software Inc., S. Diego, USA) for å bestemme IC₅₀-verdier. De siste konverteres til dissosiasjonskonstanten (K_i) ved hjelp av Cheng-Prusoff-ligningen:

30

$$K_i = IC_{50} / \{ (L/K_d) - 1 \}$$

35

hvor L er konsentrasjonen av [³H]spiperon og K_d er [³H]spiperons-dissosiasjonskonstanten av den humane D_{4,4}-reseptor (70 pM).

For D₄,₄-reseptorene er affiniteten K_i i størrelsesorden 10⁻⁸ .. 10⁻⁹, mens de for forbindelsene i søknad EP 478446 bare hadde en affinitet i størrelsesorden 10⁻⁶ M.

5 EKSEMPEL B: BESTEMMELSE AV EFFEKTIVITETEN VED DE HUMANE
D_{4.4}-RESEPTORER

Effektiviteten ble bestemt ved å måle aktiveringen av G-proteiner ved å stimulere bindingen av [³⁵S]GTPγS (NEN, les
10 Ullis, Frankrike). Membranene fremstilt fra CHO-celler
transfektet med den humane D_{4,4}-reseptor ble innkjøpt fra
Receptor Biology Inc. (MD, USA). Membranene (50 μg membran-
protein) inkuberes i triplikat med 0,1 nM [³⁵S]GTPγS og den
kalde ligand i et endelig volum på 0,5 ml i 20 min ved
15 25°C. Inkubasjonsbufferen inneholder 20 mM HEPES (pH 7,4),
3 μM GDP, 3mM MgCl₂ og 100 mM NaCl. På slutten av inkuba-
sjonen ble inkubasjonsmediet filtrert gjennom WHATMAN GF/B-
filtre impregnert med vann og vasket tre ganger med 2 ml
avkjølt buffer. Radioaktiviteten som ble holdt tilbake på
20 filteret bestemmes ved væskescintillasjonstelling. Bin-
dingsisotermene analyseres ved ikke-lineær regresjon under
anvendelse av 'PRISM' software (GraphPad Software Inc., S.
Diego, USA) for å bestemme EC₅₀ og effektivitet (E_{max})-ver-
dier. Effektiviteten er uttrykt som en prosent av stimu-
25 lering av binding av [³⁵S]GTPγS induert av dopamin.

For antagonismetester preinkuberes membranene med antagonistene ved en gitt konsentrasjon av dopamin i 30 min før [³⁵S]GTPγS tilsettes. IC₅₀-verdiene konverteres til antagonistpotenskonstanten (K_b) ved hjelp av den følgende ligning:

$$K_b = IC_{50} / \{ [Antagonist] / EC_{50} + 1 \}$$

hvor [Antagonist] er antagonistkonsentrasjonen og EC_{50} er EC_{50} bestemt i fravær av antagonist (dopamin alene).

For eksempel 1 er K_b $2,39 \pm 1,10$ nM.

For eksempel 3 er K_b $16,1 \pm 5,0$ nM.

EKSEMPEL C: AKUTT TOKSISITET

Den akutte toksisitet ble vurdert etter oral administrasjon til grupper på 8 mus (26 ± 2 gram) av en dose på 650 mg/kg.

- 5 Dyrene ble observert ved jevne intervaller i løpet av den første dagen og daglig i to uker etter behandlingen.

Det fremgår tydelig at de fleste av forbindelsene ifølge oppfinnelsen er fullstendig ikke-toksiske. De fleste av dem gir ikke opphav til død etter administrasjon av en dose på 650 mg/kg, og det ble generelt ikke notert noen forstyrrelser etter administrasjon av denne dosen.

10

FARMASØYTISKE SAMMENSETNINGER

15

Tabletter ment for behandling av mentale forstyrrelser inneholdende en dose på 1 mg 3-metyl-6-[(4-(2-fluorfenyl)-1-piperaziny]metyl]benzotiazolinon-hydroklorid.

20

Fremstillingsformel for 1000 tabletter:

3-Metyl-6-[(4-(2-fluorfenyl)-1-piperaziny]metyl]benzoksa-
tiazolinon-hydroklorid

1 g

Hvetestivelse

20 g

25

Maisstivelse

20 g

Laktose

65 g

Magnesiumstearat

2 g

Silika

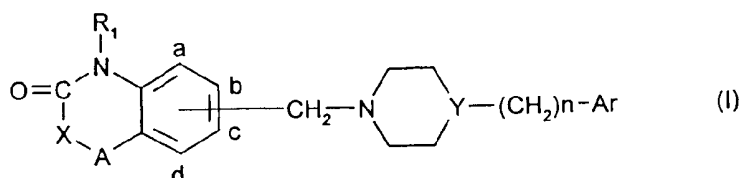
1 g

Hydroksypropylcellulose

2 g

P a t e n t k r a v

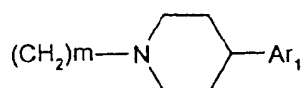
1. Forbindelse med den generelle formel (I)



10 hvor:

R_1 representerer et hydrogenatom eller en lavere alkyl-
gruppe, eller alternativt

R_1 representerer en gruppe



hvor m representer et heltall mellom 1 og 4 og Ar_1 repre-
senterer

20 . enten en gruppe $CO-Ar_2$ hvor Ar_2 representerer en fenyl-
ring usubstituert eller substituert med en eller flere
halogen,

. eller en gruppe $=C-(Ar_2)_2$ hvor Ar_2 har samme betydning
som ovenfor;

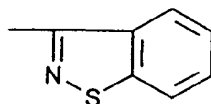
25 n representerer 0 eller 1

A representerer et oksygen- eller svovelatom

X representerer en CH_2 -gruppe eller en enkeltbinding

Y representerer et nitrogenatom,

30 Ar representerer en fenylgruppe, eventuelt substituert med
en, to eller tre grupper valgt fra halogen, lavere alkoksy,
eller aminosulfonyl, eller Ar representerer en 3-(benzo[d]-
1,2-tiazolyl)gruppe, også kjent som en 3-benzisotiazolyl-
gruppe:

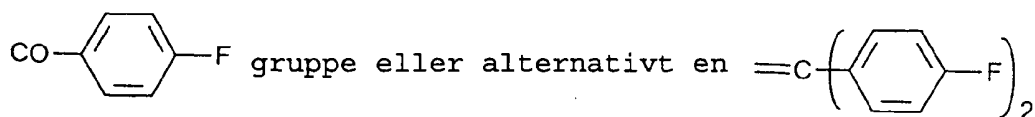


og hvor det passer deres isomerer, rene eller blandede, såvel som deres addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre eller en farmasøytisk akseptabel base når $R_1=H$, hvor det skal forstås at, unntatt hvor annet er sagt,
 5 - tilsvarende uttrykkene "lavere alkyl" og "lavere alkoksy" lineære eller forgrenede grupper inneholdende fra 1-6 karbonatomer.

2. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1 for hvilken,
 10 sammen eller enkeltvis:

R_1 er et hydrogenatom, en metylgruppe eller en gruppe

15 $(CH_2)_m-N$  $-Ar_1$ hvor m er lik 2 og Ar_1 representerer enten en



20 gruppe

- . A er et svovelatom og X representerer en enkeltbinding,
- . A er et oksygenatom og X representerer en enkeltbinding,
- . A er et oksygenatom og X representerer en CH_2 -gruppe,
- . sidekjeden er podet i posisjon c
- 25 . n representerer 0
- . Y representerer et nitrogenatom
- . Ar representerer en fenylgruppe substituert med et fluoratom eller alternativt med et kloratom eller alternativt med en metoksygruppe, samt dens isomere, rene
- 30 eller blandede, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre, eller en farmasøytisk akseptabel base når $R_1 = H$.

3. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, valgt fra :
 35

- . 3-metyl-6-{[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyllmetyl]-benzoksazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 5 . 3-metyl-6-{(4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyllmetyl)-benzotiazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- . 3-metyl-6-{(4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyllmetyl)-benzotiazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 10 . 3-metyl-6-{(4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyllmetyl)-benzotiazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- . 4-metyl-7-{[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyllmetyl]-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin, samt deres addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 15 . 4-metyl-7-{[4-(2-metoksyfenyl)-1-piperazinyllmetyl]-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin, samt deres addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- . 3-metyl-6-{[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyllmetyl]benzoksazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 20 . 3-metyl-6-{[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyllmetyl]benzoksazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- . 4-metyl-7-{[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyllmetyl]-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 25 . 4-metyl-7-{[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyllmetyl]-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- . 3-metyl-6-{[4-(4-klorfenyl)-1-piperazinyllmetyl]benzoksazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 30 . 3-metyl-6-{[4-(4-klorfenyl)-1-piperazinyllmetyl]benzotiazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- . 6-{[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyllmetyl]benzoksazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre eller base,
- 35 . 6-{[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyllmetyl]benzoksazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre eller base,

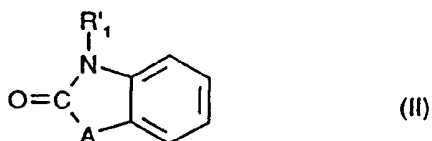
- . 6-{[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyll]metyl}benzotiazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre eller base,
- 5 . 4-metyl-7-{[4-(4-klorfenyl)-1-piperazinyll]metyl}-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 10 . 3-{2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidyll]etyl}-6-{[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyll]metyl}benzoksazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 15 . 3-{2-[4-(4',4"-difluorbenzhydryliden)-1-piperidyll]etyl}-6-{[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyll]metyl}benzoksazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 20 . 3-{2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidyll]etyl}-6-{[4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyll]metyl}benzotiazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 25 . 4-metyl-7-{[4-(benzo[d]-1,2-tiazolyl)-1-piperazinyll]metyl}-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 30 . 3-metyl-6-{[4-(benzo[d]-1,2-tiazolyl)-1-piperazinyll]metyl}benzotiazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 35 . 3-metyl-6-{[4-(4-aminosulfonylphenyl)-1-piperazinyll]metyl}benzoksazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,

- . 3-metyl-6-{[4-(4-aminosulfonylphenyl)-1-piperazinyl]-metyl}benzotiazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 5 . 4-metyl-7-{[4-(4-aminosulfonylphenyl)-1-piperazinyl]-metyl}-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 10 . 3-metyl-6-{[4-(3-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]metyl}benzoksazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 15 . 4-metyl-7-{[4-(3-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]metyl}-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 20 . 4-metyl-7-{[4-(4-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]metyl}-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre,
- 25 . 3-metyl-6-{[4-(4-metoksyfenyl)-1-piperazinyl]metyl}-benzoksazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre.
- 30 4. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1 som er 3-metyl-6-{(4-(2-fluorfenyl)-1-piperazinyl]metyl}benzotiazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre.
- 35 5. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1 som er 3-metyl-6-{(4-(4-klorfenyl)-1-piperazinyl]metyl}benzoksazolinon, samt dens addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre.

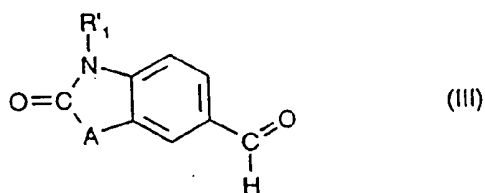
6. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel (I),

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

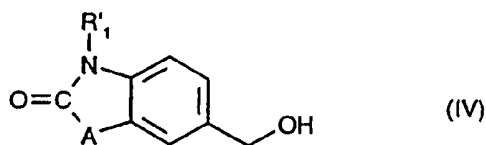
. på den ene side, når, i forbindelsen med formel (I) som det er ønskelig å oppnå, gruppen R_1 representerer en lavere alkylgruppe, en forbindelse med formel (II):



hvor A har samme betydning som ovenfor og R'_1 representerer en lavere alkylgruppe omsettes med heksametylentetramin, fortrinnsvis i surt miljø, for å gi et produkt med formel (III):

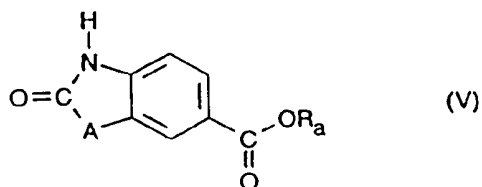


hvor R'_1 og A har samme betydning som ovenfor som behandles med et hydrogeneringsmiddel, for å gi et produkt med formel (IV):



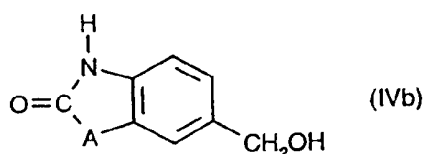
hvor R'_1 og A har samme betydning som ovenfor,

. på den annen side, når, i forbindelsen med formel (I) som det er ønskelig å erholde, R_1 er annet enn en lavere alkylgruppe, en forbindelse med formel (V):



hvor R_a representerer en lavere alkylgruppe og A har samme betydning som ovenfor, behandles med et hydrogeneringsmiddel for å erholde en forbindelse med formel (IVb):

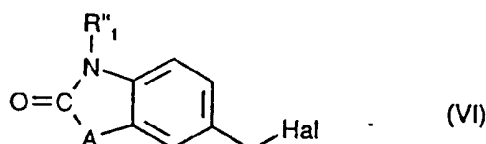
5



hvor A har samme betydning som ovenfor,

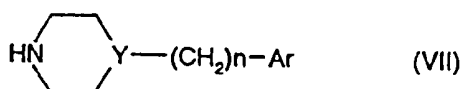
10 . hvilken forbindelse med formel (IV) eller (IVb) behandles med et halogeneringsmiddel for å gi et produkt med formel (VI):

15



hvor R''_1 representerer et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe og A har samme betydning som ovenfor og Hal representerer et halogenatom som behandles med et amin med formel (VII):

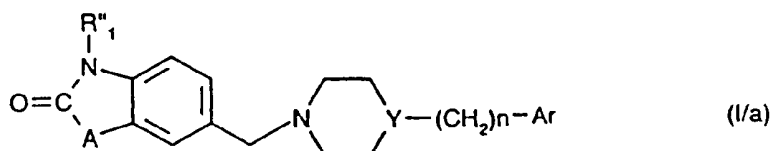
20



25

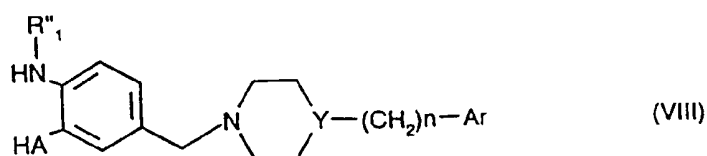
hvor Y, n og Ar har samme betydning som i formel (I) for å oppnå et produkt med formel (I/a)

30

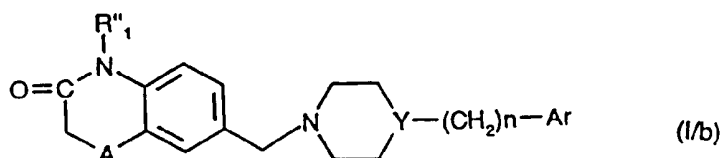


et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I) for hvilket X representerer et enkeltbinding, idet R''_1 , A, Y, n og Ar har samme betydning som ovenfor som, når, i produktet med formel (I) som det er ønskelig å oppnå, X representerer en CH_2 -gruppe, behandles med et alkalisk middel for å gi en forbindelse med formel (VIII):

35

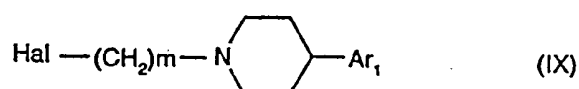


5 hvor A, R''₁, Y, Ar og n har samme betydning som ovenfor, hvilken forbindelse med formel VIII behandles med etylbromacetat i et alkalisk medium for å gi et produkt med formel (I/b):

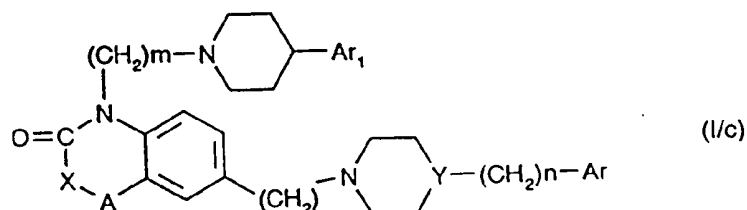


15 et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I) hvor X representerer en CH₂-gruppe og R₁ en lavere alkylgruppe eller et hydrogenatom og Y og Ar har samme betydning som ovenfor, hvilken forbindelse med formel I/a eller I/b, når, i forbindelsen med formel (I) som det er ønskelig å oppnå, R₁ hverken representerer et hydrogenatom eller en lavere

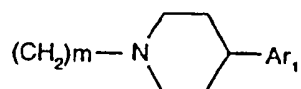
20 alkylgruppe, behandles med en forbindelse med formel (IX):



25 hvor Hal representerer et halogenatom og m og Ar₁ har samme definisjon som for formel (I) for å gi en forbindelse med formel I/c:



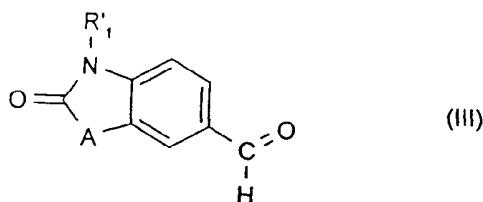
et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I) hvor R_1 representerer en gruppe



idet forbindelsen med formel I/a, I/b eller I/c som derved erholdes, når det er passende,

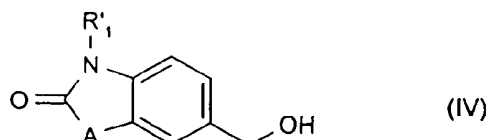
- . renses ved en eller flere metoder valgt fra krystallisering, kromatografi, ekstraksjon og passering gjennom harpiks eller trekull,
- . separeres, når passende, i ren form eller i form av en blanding, i sine optiske isomere,
- . og, hvis ønskelig, gjort til salt med en farmasøytisk akseptabel syre, eller en farmasøytisk akseptabel base.

7. Forbindelse med formel (III):



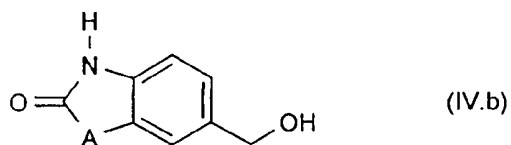
hvor R'_1 representerer en lavere alkylgruppe og A representerer et oksygen- eller svovelatom, hvilken er nyttig som et syntesesintermediat for en forbindelse (I), med det forbehold at når A representerer oksygen, så er ikke R'_1 en metylgruppe.

8. Forbindelse med formel (IV):



hvor R'_1 representerer en lavere alkylgruppe og A representerer et oxygen- eller svovelatom, hvilken er nyttig som et synteseintermediat for en forbindelse med formel (I).

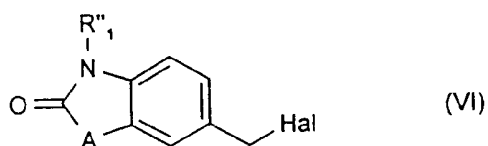
5 9. Forbindelse med formel (IV.b):



10

hvor A representerer et oxygen- eller svovelatom, som er nyttig som et synteseintermediat for en forbindelse med formel (I).

15 10. Forbindelse med formel (VI):



20

hvor R''_1 representerer et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe, A representerer et oxygen- eller svovelatom og Hal representerer et halogenatom, hvilken er nyttig som et synteseintermediat for en forbindelse med formel (I).

25

11. Forbindelse ifølge krav 7 som er:

. 3-metyl-6-formylbenzotiazolinon.

12. Forbindelse ifølge krav 8 som er:

30 . 3-metyl-6-(hydroksymetyl)benzoksazolinon,

. 3-metyl-6-(hydroksymetyl)benzotiazolinon.

13. Forbindelse ifølge krav 9 som er:

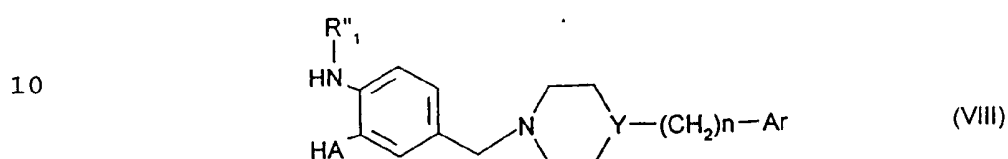
. 6-(hydroksymetyl)benzoksazolinon,

35 . 6-(hydroksymetyl)benzotiazolinon.

14. Forbindelse ifølge krav 10 som er:

- . 3-metyl-6-(halometyl)benzoksazolinon,
- . 3-metyl-6-(halometyl)benzotiazolinin,
- . 6-(halometyl)benzoksazolinon,
- 5 . 6-(halometyl)benzotiazolinon.

15. Forbindelse med formel (VIII):



15 hvor R''_1 representerer et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe, A representerer et oksygen- eller svovelatom, n representerer 0 eller 1, Y representerer et nitrogenatom og Ar representerer en fenylgruppe eventuelt substituert med en, to eller tre grupper valgt fra halogen, lavere alkoksy, eller aminosulfonyl, eller Ar representerer en 3-

20 (benzo[d]1,2-tiazolyl)-gruppe, også kjent som en 3-benzisotiazolylgruppe:



som er nyttig som et synteseintermediat for en forbindelse med formel (I).

30 16. Farmasøytisk sammensetning hvilken inneholder som aktivt prinsipp minst én forbindelse som krevet i et av kravene 1-5, i kombinasjon med én eller flere farmasøytiske akseptable eksipienter eller vehikler.

17. Anvendelse av en farmasøytisk effektiv mengde av minst en forbindelse ifølge krav 1-5 for fremstilling av en sammensetning effektiv i behandlingen av sykdommer i mental oppførsel, og mer spesielt ved psykoser, schizofreni, 5 modulasjon av humør og av de kognitive funksjoner, ved angst, depresjoner, drogemisbruk, impulsive tilstander, mnemokognitive forstyrrelser og migrenetilstander.