

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-508352

(P2005-508352A)

(43) 公表日 平成17年3月31日(2005.3.31)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 279/02
A61K 31/5415
A61P 15/10
A61P 21/00
A61P 25/00

F I

C O 7 D 279/02
 A 6 1 K 31/5415
 A 6 1 P 15/10
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 25/00

テーマコード (参考)

4 C O 3 6
 4 C O 6 3
 4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 80 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-534405 (P2003-534405)
 (86) (22) 出願日 平成14年10月2日 (2002.10.2)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年4月9日 (2004.4.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/DK2002/000654
 (87) 国際公開番号 W02003/031422
 (87) 国際公開日 平成15年4月17日 (2003.4.17)
 (31) 優先権主張番号 PA 2001 01498
 (32) 優先日 平成13年10月10日 (2001.10.10)
 (33) 優先権主張国 デンマーク (DK)

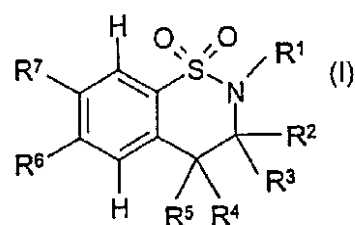
(71) 出願人 591019645
 ニューロサーチ、アクティージェルスカブ
 NEUROSEARCH A/S
 デンマーク国バレルupp、ペデルストルブ
 ベイ、93
 (74) 代理人 100069556
 弁理士 江崎 光史
 (74) 代理人 100092244
 弁理士 三原 恒男
 (74) 代理人 100093919
 弁理士 奥村 義道
 (74) 代理人 100111486
 弁理士 鍛冶澤 實

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規ベンゾチアジン誘導体、その製造方法及びその使用方法

(57) 【要約】

本発明は、AMPA敏感なグルタミン酸レセプターのモジュレーターとして有用な新規化合物、このような化合物を含有する薬学的調合物及びこれを治療に使用方法に関する。

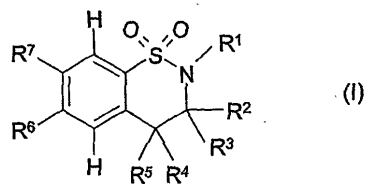


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I

【化 1】



10

{式中、

R^1 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール又はヘテロアリールを示し、

R^2 及び R^3 は相互に無関係に、水素、 t -ブチル以外のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、及び（又は）飽和又は一部飽和の単環状又は二環状ヘテロ環状環を示すか、又は

R^2 及び R^3 はこれらが結合する炭素原子と一緒になって飽和又は一部飽和の単環状（スピロ）炭素環状環を形成するか、又は

R^2 及び（又は） R^3 は、 R^4 及び（又は） R^5 と一緒になって飽和又は一部飽和の単環状炭素環状環を形成し、

20

R^4 及び R^5 は相互に独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、及び（又は）飽和又は一部飽和の単環状又は二環状ヘテロ環状環を示すか、又は

R^4 及び R^5 はこれらが結合する炭素原子と一緒になって飽和又は一部飽和の単環状（スピロ）炭素環状環を形成するか、又は

R^4 及び R^5 は R^2 及び（又は） R^3 と一緒になって飽和の単環状炭素環状環を形成し、 R^6 は水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル又はアルコキシを示し、

R^7 は水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル又はハロゲン、あるいは式

30

$-R^{10}-NR^9R^8$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-SR^8$, $-R^{10}-S(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-S(=O)OR^8$,

$-R^{10}-S(=O)_2R^8$, $-R^{10}-S(=O)_2OR^8$, $-R^{10}-S(=O)_2NR^9R^8$, $-R^{10}-NR^9S(=O)_2R^8$,

$-R^{10}-NR^{11}S(=O)_2NR^9R^8$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-C(=NR^9)R^8$, $-R^{10}-C(=NNR^9)R^8$,

$-R^{10}-C(=NOR^9)R^8$, $-R^{10}-C(=O)R^8$, $-R^{10}-C(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-C(=S)R^8$,

$-R^{10}-C(=O)OR^8$, $-R^{10}-C(=S)OR^8$, $-R^{10}-C(=O)SR^8$, $-R^{10}-C(=S)SR^8$,

40

$-R^{10}-C(=O)NR^9(OR^8)$, $-R^{10}-C(=S)NR^9(OR^8)$, $-R^{10}-C(=O)NR^9(SR^8)$,

$-R^{10}-C(=S)NR^9(SR^8)$, $-R^{10}-CH(CN)_2$, $-R^{10}-C(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-NR^9C(=O)R^8$,

$-R^{10}-NR^{11}C(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-C(=S)NR^9R^8$, $-R^{10}-CH[C(=O)R^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=S)R^8]_2$,

$-R^{10}-CH[C(=O)OR^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=S)OR^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=O)SR^8]_2$,

$-R^{10}-CH[C(=S)SR^8]_2$ 又は $-R^{10}-CH[C(=S)NR^9R^8]_2$

（式中、

50

R^8 、 R^9 及び R^{11} は相互に無関係に水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アリール又はヘテロアリールを示し、このアリール又はヘテロアリールは場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ又はニトロによって1回以上置換されていてよい、又は

R^8 及び R^9 はこれらが結合する原子と一緒になってヘテロ環を形成し、このヘテロ環は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ又はニトロによって1回以上置換されていてよく、 R^{11} は上記に定義された通りであり、

R^{10} は存在しないか又はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールから選ばれる連結基である。) 10

で表わされる基を示すか、あるいは

R^7 は単環状又は多環状炭素環状又はヘテロ環状基を示し、この炭素環状又はヘテロ環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル又はハロゲンによって1回以上置換されていてよく、あるいは式

$-R^{10}-NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-NO_2$ 、 $-R^{10}-OR^8$ 、 $-R^{10}-SR^8$ 、 $-R^{10}-S$
(=O) NR^9R^8 、 $-R^{10}-S(=O)R^8$ 、

$-R^{10}-S(=O)_2R^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)_2OR^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)_2NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-NR^9S(=O)_2R^8$ 、

$-R^{10}-NR^{11}S(=O)_2NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-CN$ 、 $-R^{10}-C(=NR^9)R^8$ 20
、 $-R^{10}-C(=NNR^9)R^8$ 、

$-R^{10}-C(=NOR^9)R^8$ 、 $-R^{10}-C(=O)R^8$ 、 $-R^{10}-C(=O)NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-C(=S)R^8$ 、

$-R^{10}-C(=O)OR^8$ 、 $-R^{10}-C(=S)OR^8$ 、 $-R^{10}-C(=O)SR^8$ 、
 $-R^{10}-C(=S)SR^8$ 、

$-R^{10}-C(=O)NR^9(OR^8)$ 、 $-R^{10}-C(=S)NR^9(OR^8)$ 、 $-R^{10}$
 $-C(=O)NR^9(SR^8)$ 、

$-R^{10}-C(=S)NR^9(SR^8)$ 、 $-R^{10}-CH(CN)_2$ 、 $-R^{10}-C(=O)$
 NR^9R^8 、 $-R^{10}-NR^9C(=O)R^8$ 、

$-R^{10}-NR^{11}C(=O)NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-C(=S)NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-CH$ 30
[$C(=O)R^8$] $_2$ 、 $-R^{10}-CH[C(=S)R^8]_2$ 、

$-R^{10}-CH[C(=O)OR^8]_2$ 、 $-R^{10}-CH[C(=S)OR^8]_2$ 、 $-R^{10}$
 $-CH[C(=O)SR^8]_2$ 、

$-R^{10}-CH[C(=S)SR^8]_2$ 又は $-R^{10}-CH[C(=S)NR^9R^8]_2$
(式中、

R^8 、 R^9 及び R^{11} は相互に無関係に水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アリール又はヘテロアリールを示し、このアリール又はヘテロアリールは場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ又はニトロによって1回以上置換されていてよい、又は 40

R^8 及び R^9 はこれらが結合する原子と一緒になってヘテロ環を形成し、このヘテロ環は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ又はニトロによって1回以上置換されていてよく、 R^{11} は上記に定義された通りであり、

R^{10} は存在しないか又はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールから選ばれる連結基である。) 40

で表わされる基を示す。}

で表わされるベンゾチアジン誘導体、そのあらゆる対掌体、又はその対掌体のすべての混合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項2】

R^1 が水素、アルキル又はシクロアルキルを示す、請求項 1 記載のベンゾチアジン誘導体。

【請求項 3】

R^1 が水素を示す、請求項 1 記載のベンゾチアジン誘導体。

【請求項 4】

R^2 又は R^3 が水素を示し、 R^2 及び R^3 のうち他方がメチル以外のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、及び（又は）飽和又は一部飽和の単環状又は二環状ヘテロ環状環を示す、請求項 1～3 にいずれか 1 つに記載のベンゾチアジン誘導体。

【請求項 5】

R^2 又は R^3 がシクロアルキル又はシクロアルケニルを示し、 R^2 及び R^3 のうち他方が水素又はアルキルを示す、請求項 4 記載のベンゾチアジン誘導体。

【請求項 6】

R^2 又は R^3 がシクロアルキルを示し、 R^2 及び R^3 のうち他方が水素を示す、請求項 5 記載のベンゾチアジン誘導体。

【請求項 7】

R^2 及び R^3 はこれらが結合する炭素原子と一緒にあって 5～7 個の炭素原子を有する炭素環状、飽和（スピロ）環を形成する、請求項 1～3 のいずれか 1 つに記載のベンゾチアジン誘導体。

【請求項 8】

R^2 又は R^3 、あるいは R^4 又は R^5 がそれぞれヘテロ原子として N、O 及び（又は）S を有する飽和の単環状又は二環状ヘテロ環状環を示し、 R^2 及び R^3 、又は R^4 及び R^5 のうち他方がそれぞれ水素、アルキル又はシクロアルキルを示す、請求項 1～3 のいずれか 1 つに記載のベンゾチアジン誘導体。

【請求項 9】

R^2 又は R^3 、あるいは R^4 又は R^5 がそれぞれピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル又はピペラジニルを示し、 R^2 及び R^3 、又は R^4 及び R^5 のうち他方がそれぞれ水素又はアルキルを示す、請求項 8 記載のベンゾチアジン誘導体。

【請求項 10】

R^4 及び R^5 の双方が水素を示す、請求項 1～7 のいずれか 1 つに記載のベンゾチアジン誘導体。

【請求項 11】

R^6 が水素又はアルキルを示す、請求項 1～10 のいずれか 1 つに記載のベンゾチアジン誘導体。

【請求項 12】

R^7 が $-R^{10}-S(=O)_2R^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)_2OR^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)_2NR^9R^8$ 又は $-R^{10}-NR^9S(=O)_2R^8$

（式中、 R^8 は水素又はアルキルを示し、

R^9 は水素又はアルキルを示し、

R^8 及び R^9 はこれらが結合する窒素原子及び（又は）イオウ原子と一緒にあってピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ホモピペラジン環又はモルホリン環を形成し、このヘテロ環は場合によりアルキル又はヒドロキシによって置換され、

R^{10} は存在しないか又はアルキルである。）

を示す、請求項 1～11 のいずれか 1 つに記載のベンゾチアジン誘導体。

【請求項 13】

R^7 が N、N-ジメチルアミン-1-スルホニル基、

ピペリジン-1-スルホニル基、

4-メチルピペラジン-1-スルホニル基、

モルホリン-4-スルホニル基又は

10

20

30

40

50

4-ヒドロキシピペリジン-1-スルホニル基を示す、請求項12記載のベンゾチアジン誘導体。

【請求項14】

(3RS)-3-シクロヘキシル-7-(ピペリジン-1-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド；
(3RS)-3-シクロペンチル-7-(ピペリジン-1-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド；
(3RS)-3-シクロペンチル-7-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド；
(3RS)-3-シクロヘキシル-7-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド；
(3RS)-3-シクロペンチル-6-メチル-7-(ピペリジン-1-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド；
(3RS)-3-シクロペンチル-6-メチル-7-(モルホリン-4-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド；
(3RS)-3-シクロペンチル-6-メチル-7-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド；
(3RS)-3-シクロペンチル-6-メチル-7-(N,N-ジメチルアミン-1-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド；
(3RS)-3-シクロペンチル-6-メチル-7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド；
(3RS)-3-シクロペンチル-7-(N,N-ジメチルアミン-1-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド；
(3RS)-3-シクロペンチル-7-(モルホリン-4-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド；又は
[1-(3-シクロペンチル-1,1-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1λ⁶-ベンゾ[e][1,2]チアジン-7-スルホニル)-ピペリジン-4-イル]-ジメチル-アミン

又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項1記載のベンゾチアジン誘導体。

【請求項15】

請求項1～14のいずれかに1つに記載のベンゾチアジン誘導体又はその薬学的に許容し得る付加塩の治療上有効な量を、少なくとも1種の薬学的に許容し得るキャリアー又は希釈剤と共に含有する薬学的調合物。

【請求項16】

疾患又は障害又は病態——これは中枢神経系のAMPAレセプター錯体のモジュレーションに応答する——の治療、予防又は緩和のための、請求項15記載の薬学的調合物。

【請求項17】

ヒトを含めた哺乳類の疾患又は障害又は病態——これは中枢神経系のAMPAレセプター錯体のモジュレーションに応答する——の治療、予防又は緩和用医薬の製造に、請求項1～14のいずれか1つに記載のベンゾチアジン誘導体又はその薬学的に許容し得る付加塩を使用する方法。

【請求項18】

疾患、障害又は病態が記憶及び学習障害、精神障害、性機能障害、筋萎縮側索硬化症(ALS)、多発性硬化症(MS)、知的欠陥障害、統合失調症、うつ病、自閉症、アルツハイマー病、学習欠損、注意欠陥多動性障害(ADHD)、記憶欠損又は老人性痴呆症；あるいは外傷、脳卒中、てんかん、アルツハイマー病、神経毒剤、老化、神経変性障害、アルコール中毒、薬物乱用、心臓バイパス手術又は大脳虚血が原因で生じる障害又は疾病か

10

20

30

40

50

ら選択される、請求項 17 記載の使用する方法。

【請求項 19】

ヒトを含めた動物生体の疾患又は障害又は病態——この疾患又は障害又は病態は中枢神経系の AMPA レセプター錯体のモジュレーションに応答する——を治療又は予防又は緩和する方法であって、該方法が請求項 1～14 のいずれか 1 つに記載のベンゾチアジン誘導体の治療上有効な量をこれを必要とするヒトを含めた動物生体に投与する工程からなることを特徴とする、上記治療、予防又は緩和方法。

【請求項 20】

疾患、障害又は病態が記憶及び学習障害、精神障害、性機能障害、筋萎縮側索硬化症（ALS）、多発性硬化症（MS）、知的欠陥障害、統合失調症、うつ病、自閉症、アルツハイマー病、学習欠損、注意欠陥多動性障害（ADHD）、記憶欠損又は老人性痴呆症；あるいは外傷、脳卒中、てんかん、アルツハイマー病、神経毒剤、老化、神経変性障害、アルコール中毒、薬物乱用、心臓バイパス手術又は大脳虚血が原因で生じる障害又は疾病から選択される、請求項 19 記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、AMPA 敏感なグルタミン酸レセプター（AMPA sensitive glutamate receptor）のモジュレーターとして有用な新規化合物、このような化合物を含有する薬学的調合物及びこれを治療に使用する方法に関する。

20

【背景技術】

【0002】

L-グルタミン酸（L-Glutamate）は、哺乳類の中枢神経系において重要な興奮性神経伝達物質——これはイオン誘起型及び代謝生成物産性レセプターのいくつかのサブタイプを活性化する——である。イオン誘起型レセプターは 3 つのサブタイプに分けられ、これらは選択性アゴニスト、N-メチル-D-アスパルタート（NMDA）、 α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソオキサゾール-4-プロピオン酸（AMPA）及びカイニン酸（KA）の脱極化作用によって定義される。

【0003】

AMPA レセプターは GluR1～GluR4 として周知の 4 個の蛋白質サブユニットから組み立てられ、一方カイニン酸レセプターはサブユニット GluR5～GluR7、及び KA-1 及び KA-2 から組み立てられる。

30

【0004】

AMPA レセプターは、記憶及び学習障害、精神障害、性機能障害、筋萎縮側索硬化症（ALS）、多発性硬化症（MS）、知的欠陥障害、統合失調症、うつ病、自閉症、アルツハイマー病、学習欠損、注意欠陥多動性障害（ADHD）、記憶欠損又は老人性痴呆症のような多様な疾患及び病態；あるいは外傷、脳卒中、てんかん、アルツハイマー病、神経毒剤、老化、神経変性障害、アルコール中毒、薬物乱用、心臓バイパス手術又は大脳虚血が原因で生じる障害又は疾病に起因する障害又は疾患からの疾患及び病態に関連していた。

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

発明の要旨

本発明の目的は AMPA 敏感なグルタミン酸レセプターのモジュレーターとして有用な新規のベンゾチアジン誘導体を提供することである。本発明の化合物は試験管内又は生体内活性の損失なしに優れた安定性を示す。実際、本発明は強力であり AMPA-応答を強化するのに非常に効果があり、良好な疎水性を示し、したがって良好な物理化学的性質、特に血液／脳バリアーを通過する能力を有する。

【課題を解決するための手段】

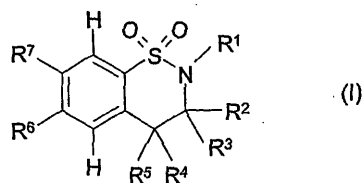
50

【0006】

したがってその第一の観点で本発明は式 I

【0007】

【化2】



10

{式中、

R^1 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール又はヘテロアリールを示し、

R^2 及び R^3 は相互に無関係に、水素、 t -ブチル以外のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、及び（又は）飽和又は一部飽和の単環状又は二環状ヘテロ環状環を示すか、又は

R^2 及び R^3 はこれらが結合する炭素原子と一緒になって飽和又は一部飽和の単環状（スピロ）炭素環状環を形成するか、又は

R^2 及び（又は） R^3 は、 R^4 及び（又は） R^5 と一緒になって飽和又は一部飽和の単環状炭素環状環を形成し、

20

R^4 及び R^5 は相互に独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、及び（又は）飽和又は一部飽和の単環状又は二環状ヘテロ環状環を示すか、又は

R^4 及び R^5 はこれらが結合する炭素原子と一緒になって飽和又は一部飽和の単環状（スピロ）炭素環状環を形成するか、又は

R^4 及び R^5 は R^2 及び（又は） R^3 と一緒になって飽和の単環状炭素環状環を形成し、 R^6 は水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル又はアルコキシを示し

、 R^7 は水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル又はハロゲン、あるいは式

30

$-R^{10}-NR^9R^8$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-SR^8$, $-R^{10}-S(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-S(=O)R^8$,

$-R^{10}-S(=O)_2R^8$, $-R^{10}-S(=O)_2OR^8$, $-R^{10}-S(=O)_2NR^9R^8$, $-R^{10}-NR^9S(=O)_2R^8$,

$-R^{10}-NR^{11}S(=O)_2NR^9R^8$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-C(=NR^9)R^8$, $-R^{10}-C(=NNR^9)R^8$,

$-R^{10}-C(=NOR^9)R^8$, $-R^{10}-C(=O)R^8$, $-R^{10}-C(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-C(=S)R^8$,

$-R^{10}-C(=O)OR^8$, $-R^{10}-C(=S)OR^8$, $-R^{10}-C(=O)SR^8$, $-R^{10}-C(=S)SR^8$,

40

$-R^{10}-C(=O)NR^9(OR^8)$, $-R^{10}-C(=S)NR^9(OR^8)$, $-R^{10}-C(=O)NR^9(SR^8)$,

$-R^{10}-C(=S)NR^9(SR^8)$, $-R^{10}-CH(CN)_2$, $-R^{10}-C(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-NR^9C(=O)R^8$,

$-R^{10}-NR^{11}C(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-C(=S)NR^9R^8$, $-R^{10}-CH[C(=O)R^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=S)R^8]_2$,

$-R^{10}-CH[C(=O)OR^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=S)OR^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=O)SR^8]_2$,

$-R^{10}-CH[C(=S)SR^8]_2$ 又は $-R^{10}-CH[C(=S)NR^9R^8]_2$

（式中、

50

R^8 、 R^9 及び R^{11} は相互に無関係に水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アリール又はヘテロアリールを示し、このアリール又はヘテロアリールは場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ又はニトロによって1回以上置換されていてよい、又は

R^8 及び R^9 はこれらが結合する原子と一緒になってヘテロ環を形成し、このヘテロ環は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ又はニトロによって1回以上置換されていてよく、 R^{11} は上記に定義された通りであり、

R^{10} は存在しないか又はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールから選ばれる連結基である。) 10

で表わされる基を示すか、あるいは

R^7 は単環状又は多環状炭素環状又はヘテロ環状基を示し、この炭素環状又はヘテロ環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル又はハロゲンによって1回以上置換されていてよく、あるいは式

$-R^{10}-NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-NO_2$ 、 $-R^{10}-OR^8$ 、 $-R^{10}-SR^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)R^8$ 、

$-R^{10}-S(=O)_2R^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)_2OR^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)_2NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-NR^9S(=O)_2R^8$ 、

$-R^{10}-NR^{11}S(=O)_2NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-CN$ 、 $-R^{10}-C(=NR^9)R^8$ 、 $-R^{10}-C(=NNR^9)R^8$ 、

$-R^{10}-C(=NOR^9)R^8$ 、 $-R^{10}-C(=O)R^8$ 、 $-R^{10}-C(=O)NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-C(=S)R^8$ 、

$-R^{10}-C(=O)OR^8$ 、 $-R^{10}-C(=S)OR^8$ 、 $-R^{10}-C(=O)SR^8$ 、 $-R^{10}-C(=S)SR^8$ 、

$-R^{10}-C(=O)NR^9(OR^8)$ 、 $-R^{10}-C(=S)NR^9(OR^8)$ 、 $-R^{10}-C(=O)NR^9(SR^8)$ 、

$-R^{10}-C(=S)NR^9(SR^8)$ 、 $-R^{10}-CH(CN)_2$ 、 $-R^{10}-C(=O)NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-NR^9C(=O)R^8$ 、

$-R^{10}-NR^{11}C(=O)NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-C(=S)NR^9R^8$ 、 $-R^{10}-CH[C(=O)R^8]_2$ 、 $-R^{10}-CH[C(=S)R^8]_2$ 、

$-R^{10}-CH[C(=O)OR^8]_2$ 、 $-R^{10}-CH[C(=S)OR^8]_2$ 、 $-R^{10}-CH[C(=O)SR^8]_2$ 、

$-R^{10}-CH[C(=S)SR^8]_2$ 又は $-R^{10}-CH[C(=S)NR^9R^8]_2$ (式中、

R^8 、 R^9 及び R^{11} は相互に無関係に水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アリール又はヘテロアリールを示し、このアリール又はヘテロアリールは場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ又はニトロによって1回以上置換されていてよい、又は

R^8 及び R^9 はこれらが結合する原子と一緒になってヘテロ環を形成し、このヘテロ環は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ又はニトロによって1回以上置換されていてよく、 R^{11} は上記に定義された通りであり、

R^{10} は存在しないか又はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールから選ばれる連結基である。) 40

で表わされる基を示す。}

で表わされるベンゾチアジン誘導体、そのあらゆる対掌体、又はその対掌体のすべての混合物、又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0008】

別の観点において、本発明は本発明のベンゾチアジン誘導体又はその薬学的に許容し得る付加塩の治療上有効な量を、少なくとも1種の薬学的に許容し得るキャリアー又は希釈剤と共に含有する薬学的調合物を提供する。

【0009】

第三の観点において、本発明はヒトを含めた哺乳類の疾患又は障害又は病態——これは中枢神経系のAMPAレセプター錯体のモジュレーションに応答する——の治療、予防又は緩和用医薬の製造に、本発明のベンゾチアジン誘導体又はその薬学的に許容し得る付加塩を使用する方法を提供する。

【0010】

別の観点において、本発明はヒトを含めた動物生体の疾患又は障害又は病態——この疾患又は障害又は病態は中枢神経系のAMPAレセプター錯体のモジュレーションに応答する——を治療又は予防又は緩和する方法であって、該方法が本発明のベンゾチアジン誘導体の治療上有効な量をこれを必要とするヒトを含めた動物生体に投与する工程からなることを特徴とする、上記治療、予防又は緩和方法を提供する。

本発明のその他の他の目的は、下記の詳細な説明及び実施例から当業者に明らかであろう。

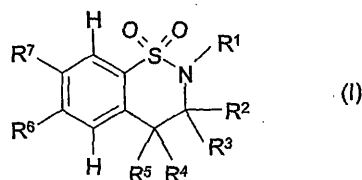
【0011】

発明の詳細な説明

第一の観点において、本発明は一般式 I

【0012】

【化3】



{式中、

R^1 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール又はヘテロアリールを示し、

R^2 及び R^3 は相互に無関係に、水素、 t -ブチル以外のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、及び（又は）飽和又は一部飽和の単環状又は二環状ヘテロ環状環を示すか、又は

R^2 及び R^3 はこれらが結合する炭素原子と一緒に becoming 飽和又は一部飽和の単環状（スピロ）炭素環状環を形成するか、又は

R^2 及び（又は） R^3 は、 R^4 及び（又は） R^5 と一緒に becoming 飽和又は一部飽和の単環状炭素環状環を形成し、

R^4 及び R^5 は相互に独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、及び（又は）飽和又は一部飽和の単環状又は二環状ヘテロ環状環を示すか、又は

R^4 及び R^5 はこれらが結合する炭素原子と一緒に becoming 飽和又は一部飽和の単環状（スピロ）炭素環状環を形成するか、又は

R^4 及び R^5 は R^2 及び（又は） R^3 と一緒に becoming 飽和の単環状炭素環状環を形成し、 R^6 は水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル又はアルコキシを示し、

R^7 は水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル又はハロゲン、あるいは式

$-R^{10}-NR^9R^8$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-SR^8$, $-R^{10}-S(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-S(=O)R^8$,

$-R^{10}-S(=O)_2R^8$, $-R^{10}-S(=O)_2OR^8$, $-R^{10}-S(=O)_2NR$

R^8 , $-R^{10}-NR^9S(=O)_2R^8$,
 $-R^{10}-NR^{11}S(=O)_2NR^9R^8$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-C(=NR^9)R^8$,
 $-R^{10}-C(=NNR^9)R^8$,
 $-R^{10}-C(=NOR^9)R^8$, $-R^{10}-C(=O)R^8$, $-R^{10}-C(=O)NR^9R^8$,
 $-R^{10}-C(=S)R^8$,
 $-R^{10}-C(=O)OR^8$, $-R^{10}-C(=S)OR^8$, $-R^{10}-C(=O)SR^8$,
 $-R^{10}-C(=S)SR^8$,
 $-R^{10}-C(=O)NR^9(OR^8)$, $-R^{10}-C(=S)NR^9(OR^8)$, $-R^{10}-C(=O)NR^9(SR^8)$,
 $-R^{10}-C(=S)NR^9(SR^8)$, $-R^{10}-CH(CN)_2$, $-R^{10}-C(=O)NR^9R^8$,
 $-R^{10}-NR^9C(=O)R^8$,
 $-R^{10}-NR^{11}C(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-C(=S)NR^9R^8$, $-R^{10}-CH[C(=O)R^8]_2$,
 $-R^{10}-CH[C(=S)R^8]_2$,
 $-R^{10}-CH[C(=O)OR^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=S)OR^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=O)SR^8]_2$,
 $-R^{10}-CH[C(=S)SR^8]_2$ 又は $-R^{10}-CH[C(=S)NR^9R^8]_2$
(式中、
 R^8 、 R^9 及び R^{11} は相互に無関係に水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アリール又はヘテロアリールを示し、このアリール又はヘテロアリールは場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ又はニトロによって1回以上置換されていてよい、又は
 R^8 及び R^9 はこれらが結合する原子と一緒になってヘテロ環を形成し、このヘテロ環は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ又はニトロによって1回以上置換されていてよく、 R^{11} は上記に定義された通りであり、
 R^{10} は存在しないか又はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールから選ばれる連結基である。)

で表わされる基を示すか、あるいは
 R^7 は単環状又は多環状炭素環状又はヘテロ環状基を示し、この炭素環状又はヘテロ環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル又はハロゲンによって1回以上置換されていてよく、あるいは式

$-R^{10}-NR^9R^8$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-SR^8$, $-R^{10}-S(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-S(=O)R^8$,
 $-R^{10}-S(=O)_2R^8$, $-R^{10}-S(=O)_2OR^8$, $-R^{10}-S(=O)_2NR^9R^8$, $-R^{10}-NR^9S(=O)_2R^8$,
 $-R^{10}-NR^{11}S(=O)_2NR^9R^8$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-C(=NR^9)R^8$,
 $-R^{10}-C(=NNR^9)R^8$,
 $-R^{10}-C(=NOR^9)R^8$, $-R^{10}-C(=O)R^8$, $-R^{10}-C(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-C(=S)R^8$,
 $-R^{10}-C(=O)OR^8$, $-R^{10}-C(=S)OR^8$, $-R^{10}-C(=O)SR^8$,
 $-R^{10}-C(=S)SR^8$,
 $-R^{10}-C(=O)NR^9(OR^8)$, $-R^{10}-C(=S)NR^9(OR^8)$, $-R^{10}-C(=O)NR^9(SR^8)$,
 $-R^{10}-C(=S)NR^9(SR^8)$, $-R^{10}-CH(CN)_2$, $-R^{10}-C(=O)NR^9R^8$,
 $-R^{10}-NR^9C(=O)R^8$,
 $-R^{10}-NR^{11}C(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-C(=S)NR^9R^8$, $-R^{10}-CH[C(=O)R^8]_2$,
 $-R^{10}-CH[C(=S)R^8]_2$,
 $-R^{10}-CH[C(=O)OR^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=S)OR^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=O)SR^8]_2$,

$-R^{10}-CH[C(=S)SR^8]_2$ 又は $-R^{10}-CH[C(=S)NR^9R^8]_2$
(式中、

R^8 、 R^9 及び R^{11} は相互に無関係に水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アリール又はヘテロアリールを示し、このアリール又はヘテロアリールは場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ又はニトロによって1回以上置換されていてよい、又は

R^8 及び R^9 はこれらが結合する原子と一緒になってヘテロ環を形成し、このヘテロ環は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ又はニトロによって1回以上置換

10

されていてよく、 R^{11} は上記に定義された通りであり、 R^{10} は存在しないか又はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールから選ばれる連結基である。)

で表わされる基を示す。}

で表わされる新規ベンゾチアジン誘導体、そのあらゆる対掌体、又はその対掌体のすべての混合物、又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0013】

より好ましい実施態様において、 R^1 は水素、アルキル又はシクロアルキルを示す。

【0014】

さらにより好ましい実施態様において、 R^1 は水素を示す。

20

【0015】

別の好ましい実施態様において、 R^2 又は R^3 は水素を示し、 R^2 及び R^3 のうちの他方はトープチル以外のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、及び(又は)飽和又は一部飽和の単環状又は二環状ヘテロ環状環を示す。

【0016】

より好ましい実施態様において、 R^2 又は R^3 はシクロアルキル又はシクロアルケニルを示し、 R^2 及び R^3 のうちの他方は水素又はアルキルを示す。

【0017】

さらに好ましい実施態様において、 R^2 又は R^3 はシクロアルキルを示し、 R^2 及び R^3 のうちの他方は水素を示す。

30

【0018】

第三の好ましい実施態様において、 R^2 及び R^3 はこれらが結合する炭素原子と一緒になって5~7個の炭素原子を有する炭素環状、飽和(スピロ)環を形成する。

【0019】

より好ましい実施態様において、 R^2 又は R^3 、あるいは R^4 又は R^5 はそれぞれヘテロ原子としてN、O及び(又は)Sを有する飽和の単環状又は二環状ヘテロ環状環を示し、 R^2 及び R^3 、又は R^4 及び R^5 のうちの他方はそれぞれ水素、アルキル又はシクロアルキルを示す。

【0020】

さらに好ましい実施態様において、 R^2 又は R^3 、あるいは R^4 又は R^5 はそれぞれピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル又はピペラジニルを示し、 R^2 及び R^3 、又は R^4 及び R^5 のうちの他方はそれぞれ水素又はアルキルを示す。

40

【0021】

また好ましい実施態様において、 R^4 及び R^5 の双方は水素を示す。

【0022】

第四の好ましい実施態様において、 R^6 は水素又はアルキルを示す。

【0023】

第五の好ましい実施態様において、 R^7 は $-R^{10}-S(=O)_2R^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)_2OR^8$ 、 $-R^{10}-S(=O)_2NR^9R^8$ 又は $-R^{10}-NR^9S(=O)_2R^8$

50

(式中、 R^8 は水素又はアルキルを示し、
 R^9 は水素又はアルキルを示し、
 R^8 及び R^9 はこれらが結合する窒素原子及び (又は) イオウ原子と一緒になってピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ホモピペラジン環又はモルホリン環を形成し、このヘテロ環は場合によりアルキル又はヒドロキシによって置換され、
 R^{10} は存在しないか又はアルキルである。) を示す。

【0024】

より好ましい実施態様において、 R^7 は N, N-ジメチルアミン-1-スルホニル基、
 ピペリジン-1-スルホニル基、
 4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル基、
 モルホリン-4-スルホニル基又は
 4-ヒドロキシピペリジン-1-スルホニル基を示す。

10

【0025】

より好ましい実施態様において、ベンゾチアジン誘導体は、
 (3RS)-3-シクロヘキシル-7-(ピペリジン-1-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド;
 (3RS)-3-シクロペンチル-7-(ピペリジン-1-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド;
 (3RS)-3-シクロペンチル-7-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド;
 (3RS)-3-シクロヘキシル-7-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド;
 (3RS)-3-シクロペンチル-6-メチル-7-(ピペリジン-1-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド;
 (3RS)-3-シクロペンチル-6-メチル-7-(モルホリン-4-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド;
 (3RS)-3-シクロペンチル-6-メチル-7-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド;
 (3RS)-3-シクロペンチル-6-メチル-7-(N,N-ジメチルアミン-1-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド;
 (3RS)-3-シクロペンチル-6-メチル-7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド;
 (3RS)-3-シクロペンチル-7-(N,N-ジメチルアミン-1-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド;
 (3RS)-3-シクロペンチル-7-(モルホリン-4-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド;
 [1-(3-シクロペンチル-1,1-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1λ⁶-ベンゾ[e][1,2]チアジン-7-スルホニル)-ピペリジン-4-イル]-ジメチル-アミン; 又は
 化合物 No. 33a-1 として例 17 に記載したあらゆるスピロ化合物
 又はその薬学的に許容し得る塩である。

20

30

40

【0026】

置換基の定義

本発明の範囲において、ハロゲンは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。

【0027】

50

本発明の範囲において、ハロアルキル基は一価の飽和、直鎖状又は分枝状炭化水素鎖（すなわちアルキル基）を示し、この炭素鎖は1回以上ハロゲンによって置換されている。本発明の好ましいハロアルキル基はトリハロゲンメチルを含む。したがってトリハロゲンメチル基はたとえばトリフルオロメチル基、トリクロロメチル基及び類似のトリハロゲン置換されたメチル基を示す。

【0028】

本発明の範囲において、アルキル基は一価の飽和、直鎖状又は分枝状炭化水素鎖を示す。炭化水素鎖は好ましくは炭素原子1～18個を有し（ C_{1-18} アルキル）、更に好ましくは炭素原子1～6個を有し（ C_{1-6} アルキル：低級アルキル）、これはペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*t*-ペンチル、ヘキシル及びイソヘキシルを含む。好ましい具体例において、アルキルは C_{1-4} アルキル基を示し、これはブチル、イソブチル、*s*-ブチル及び*t*-ブチルを含む。本発明の好ましい具体例において、アルキルは C_{1-3} アルキル基を示し、これは特にメチル、エチル、プロピル又はイソプロピルであってよい。

10

【0029】

本発明の範囲において、アルケニル基は二重結合1個以上を有する炭素鎖を示し、これはジエン、トリエン及びポリエンを含む。好ましい具体例において、本発明のアルケニル基は少なくとも1個の二重結合を含む炭素原子2～8個（ C_{2-8} アルケニル）、より好ましくは炭素原子2～6個（ C_{2-6} アルケニル）を有する。最も好ましい具体例において、本発明のアルケニル基はエテニル；1-又は2-プロペニル；1-、2-又は3-ブテニル、又は1, 3-ブチジエニル；1-、2-、3-、4-又は5-ヘキセニル、又は1, 3-ヘキシジエニル、又は1, 3, 5-ヘキシトリエニル；1-、2-、3-、4-、5-、6-又は7-オクテニル、又は1, 3-オクトジエニル、又は1, 3, 5-オクトトリエニル、又は1, 3, 5, 7-オクトテトラエニルである。

20

【0030】

本発明の範囲において、アルキニル基は三重結合1個以上を有する炭素鎖を示し、これはジイン、トリイン及びポリインを含む。好ましい具体例において、本発明のアルキニル基は少なくとも1個の三重結合を含む炭素原子2～8個（ C_{2-8} アルキニル）、より好ましくは炭素原子2～6個（ C_{2-6} アルキニル）を有する。最も好ましい具体例において、本発明のアルキニル基はエチニル、1-又は2-プロピニル；1-、2-又は3-ブチニル又は1, 3-ブチジニル；1-、2-、3-、4-ペンチニル、又は1, 3-ペンチジニル；1-、2-、3-、4-又は5-ヘキシニル、又は1, 3-ヘキシジニル、又は1, 3, 5-ヘキシトリニル；1-、2-、3-、4-、5-又は6-ヘプチニル、又は1, 3-ヘプチジニル、又は1, 3, 5-ヘプチトリニル；1-、2-、3-、4-、5-、6-又は7-オクチニル、又は1, 3-オクチジニル、又は1, 3, 5-オクチトリニル、又は1, 3, 5, 7-オクチテトラニルである。

30

【0031】

本発明の範囲において、シクロアルキル基は環状アルキル基、好ましくは炭素原子3～7個を有するシクロアルキル基であって（ C_{3-7} シクロアルキル）、これはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルを含む。

【0032】

本発明の範囲において、シクロアルケニル基は環状アルケニル基、好ましくは炭素原子3～7個を有する環状アルケニル基であって（ C_{3-7} シクロアルケニル）、これはシクロペンテニル、シクロヘキセニル及びシクロヘプテニルを含む。

40

【0033】

本発明の範囲において、アルコキシは“O-アルキル-”を示し、この際アルキルは上記に定義された通りである。

【0034】

本発明の範囲において、ヒドロキシアルキル基は“HO-アルキル-”を示し、この際アルキルは上記に定義された通りである。本発明の好ましいヒドロキシアルキル基はヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル及び2-ヒドロキシエチルを含む。

50

【0035】

本発明の範囲において、飽和又は一部飽和の単環状（スピロ）炭素環状環は環原子としてのみ炭素有する単環状炭素環状環を示す。環構造は飽和又は一部飽和されていてよい。本発明の好ましい飽和炭素環状（シクロアルキル）基は、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びノルボナン（ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン）を含む。本発明の好ましい一部飽和の炭素環状基はシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル及びノルボルネン（ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘントー2-エン）を含む。

【0036】

本発明の範囲において、飽和又は一部飽和の単環状（スピロ）炭素環状環は環原子としてのみ炭素有する単環状炭素環状環を示す。本発明の好ましい飽和炭素環状基は、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びノルボナン（ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン）を含む。本発明の好ましい一部飽和の炭素環状基はシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル及びノルボルネン（ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘントー2-エン）を含む。

10

【0037】

本発明の範囲において、飽和又は一部飽和の単環状又は二環状ヘテロ環状基はその環構造中にヘテロ原子1個以上を有する単環状又は二環状環である。好ましいヘテロ原子は窒素（N）、酸素（O）及びイオウ（S）を含む。この環は特に完全に飽和されているか又は一部飽和されていてよい。

【0038】

好ましい飽和単環状ヘテロ環状基はピロリドン、1, 3-ジオキソラン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ホモピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン及び本ホモピペラジンを含む。

20

【0039】

好ましい飽和の二環状ヘテロ環状環はトロパンを含む。

【0040】

好ましい一部飽和の二環状ヘテロ環状環はトロペンを含む。

【0041】

本発明の範囲において、アリール基は単環状又は多環状芳香族炭化水素残基を示す。本発明の好ましいアリール基の例は、フェニル、インデニル、ナフチル、アズレニル、フルオレニル及びアントラセニルを含む。

30

【0042】

本発明の範囲において、ヘテロアリール基はその環構造中にヘテロ原子1個以上を有する芳香族モノ-、ジ-又はポリ-ヘテロ環状基を示す。好ましいヘテロ原子は窒素（N）、酸素（O）及びイオウ（S）を含む。本発明の好ましいヘテロ環状単環状基は5-又は6-員のヘテロ環状単環基を含む。本発明の好ましい芳香族単環状ヘテロアリール基の例は、フラニル、特に2-又は3-フラニル；チエニル、特に2又は3-チエニル；ピロリル（アゾリル）、特に1, 2、又は3-ピロリル；オキサゾリル、特にオキサゾール-2、4又は5-イル；チアゾリル、特にチアゾール-2, 4又は5-イル；イミダゾリル、特に1, 2又は4-イミダゾリル；ピペラゾリル、特に1, 3又は4-ピペラゾリル；イソオキサゾリル、特にイソオキサゾール-3, 4又は5-イル；イソチアゾリル、特にイソチアゾール-3, 4又は5-イル；オキサジアゾリル、特に1, 2, 4-, 1, 2, 4-, 1, 2, 5-又は1, 3, 4-オキサジアゾール-3, 4又は5-イル；トリアゾリル、特に1, 2, 3-, 1, 2, 4-, 2, 1, 3-又は4, 1, 2-トリアゾリル；チアジアゾリル、特にチアジアゾリール-3, 4又は5-イル；ピリジニル、特に2, 3又は4-ピリジニル；ピリダジニル、特に3又は4-ピリダジニル；ピリミジニル、特に2, 4又は5-ピリミジニル；ピペラジニル、特に2又は3-ピペラジニル；トリアジニル、特に1, 2, 3-, 1, 2, 4-又は1, 3, 5-トリアジニル；及びテトラゾニル、特に1, 2, 3, 4-又は2, 1, 3, 4-テトラゾニルを含む。

40

【0043】

50

本発明の最も好ましい単環状ヘテロアリール基は1, 2又は3-ピロリル(アゾリル); 1-, 2-又は3-ピリジニル; 及び2, 4又は5-ピリミジニルを含む。

【0044】

本発明の好ましい二環状芳香族ヘテロアリール基の例は、インドリジニル、特に2, 5又は6-インドリジニル; インドリル、特に2, 5又は6-インドリル; イソインドリル、特に2, 5又は6-イソインドリル; ベンゾフラニル、特に2, 5又は6-ベンゾフラニル; ベンゾチエニル、特に2, 5又は6-ベンゾチエニル; ベンズイミダゾリル、特に2, 5又は6-ベンズイミダゾリル; ベンゾチアゾリル、特に5又は6-ベンゾチアゾリル; プリニル、特に2又は8-プリニル; キノリニル、特に2, 3, 6又は7-キノリニル; イソキノリニル、特に3, 6又は7-イソキノリニル; シンノリニル、特に6又は7-シンノリニル; フタラジニル、特に6又は7-フタラジニル; キナゾリニル、特に2, 6又は7-キナゾリニル; キノオキサリニル、特に2又は6-キノキサリニル; 1, 8-ナフチリジニル、特に1, 8-ナフチリジン-2, 3, 6又は7-イル; プテリジニル、特に2, 6又は7-プテリジニルを含む。

10

【0045】

本発明の最も好ましい二環状ヘテロアリール基は2, 3, 6又は7-キノリニル及び3, 6又は7-イソキノリニルを含む。

【0046】

本発明の好ましい三環状芳香族ヘテロアリール基の例は、アクリジニル、特に2, 3, 6又は7-アクリジニル; カルバゾリル、特に2, 3, 6又は7-カルバゾリル; フェナジニル、特に2, 3, 7又は8-フェナジニル; フェノチアジニル、特に2, 3, 7又は8-フェノチアジニル; 及びフェノキサジニル、特に2, 3, 7又は8-フェノキサジニルを含む。

20

【0047】

薬学的に許容し得る塩

本発明の化合物を、意図される投与に適するすべての形態で提供することができる。適する形態は薬学的に(すなわち生理学的に)許容し得る塩及び本発明の化合物のプレドラッグ形及びプロドラッグ形を含む。

【0048】

薬学的に許容し得る付加塩の例としては、以下のものに限定されないが、非毒性無機- 及び有機酸付加塩、たとえば塩酸に由来する塩酸塩、臭化水素酸に由来する臭化水素酸塩、硝酸に由来する硝酸塩、過塩素酸に由来する過塩素酸塩、リン酸に由来するリン酸塩、硫酸に由来する硫酸塩、ギ酸に由来するギ酸塩、酢酸に由来する酢酸塩、アコニチン酸に由来するアコニチン酸塩、アスコルビン酸に由来するアスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸に由来するベンゼンスルホン酸塩、安息香酸に由来する安息香酸塩、ケイヒ酸に由来するケイヒ酸塩、クエン酸に由来するクエン酸塩、エンボン酸(embonic acid)に由来するエンボン酸塩、エナンチン酸(enanthic acid)に由来するエナンチン酸塩、フマル酸に由来するフマル酸塩、グルタミン酸に由来するグルタミン酸塩、グリコール酸に由来するグリコール酸塩、乳酸に由来する乳酸塩、マレイン酸に由来するマレイン酸塩、マロン酸に由来するマロン酸塩、マンデル酸に由来するマンデル酸塩、メタンスルホン酸に由来するメタンスルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸に由来するナフタレン-2-スルホン酸塩、フタル酸に由来するフタル酸塩、サリチル酸に由来するサリチル酸塩、ソルビン酸に由来するソルビン酸塩、ステアリン酸に由来するステアリン酸塩、コハク酸に由来するコハク酸塩、酒石酸に由来する酒石酸塩、トルエン-p-スルホン酸に由来するトルエン-p-スルホン酸塩を含む。この様な塩は技術上公知の方法及びで製造することができる。

30

40

【0049】

他の酸、たとえばシュウ酸——これ自体、薬学的に許容されない——は、本発明のベンゾチアジン誘導体及びその薬学的に許容し得る酸付加塩を得る際の間合体として有用な塩の製造に適している。

【0050】

50

本発明に使用される本発明のベンゾチアジン誘導体の金属塩はアルカリ金属塩、たとえばカルボキシ基を含有する本発明の化合物のナトリウム塩を含む。

【0051】

本発明の範囲において、N-含有化合物の“オニウム塩”も薬学的に許容し得る塩として考慮される。好ましい“オニウム塩”はアルキル-オニウム塩、シクロアルキル-オニウム塩及びシクロアルキルアルキル-オニウム塩を含む。

【0052】

立体異性体

本発明のベンゾチアジン誘導体は(+)-及び(-)形並びにラセミ形で存在することができる。これらの異性体のラセミ化合物及び個々の異性体それ自体は本発明の範囲内にある。

10

【0053】

ラセミ形は公知の方法及び処理で光学対掌体に分割することができる。そのジアステレオマー塩を分離する一つの方法は、光学的に活性な酸を使用し、次いで塩基で処理して光学的に活性アミン化合物を遊離することにある。ラセミ化合物の光学対掌体への他の分割法は、光学的活性なマトリックス上でのクロマトグラフィー法に基づく。本発明のラセミ化合物は、たとえばd-又はl-塩（酒石酸塩、マンデル酸塩、又はシヨウノウスルホン酸塩）の分別結晶によって、その光学的対掌体に分割することができる。

【0054】

本発明のベンゾチアジン誘導体はまた、本発明の化合物と光学的活性に活性化されたカルボン酸、たとえば(+)又は(-)フェニルアラニン、(+)又は(-)フェニルグリシン、(+)又は(-)カンファン酸に由来するカルボン酸とを反応させてジアステレオマーアミドを生成させることによってあるいは本発明の化合物と光学的活性なクロロギ酸塩等々とを反応させて、ジアステレオマーカルバミン酸塩を生成させることによって分割することができる。

20

【0055】

他の光学的異性体分割法は技術上周知である。この様な方法は、Jaques J. Collet A, 及び Wilen S, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley 及び Sons, ニューヨーク(1981)中に記載されている。

【0056】

また、光学的活性化合物も光学的活性出発化合物から製造することができる。

30

【0057】

製造方法

本発明のベンゾチアジン誘導体を化学合成に通常の方法によって及び下記例に記載する方法によって製造することができる。本発明の方法の出発化合物は公知であるか又は市販化合物から常法で製造することができる。

【0058】

本発明の化合物は、常法で本発明の他の化合物に変えることができる。

【0059】

ここに記載された反応最終生成物を、通常の手段、たとえば抽出、結晶化、蒸留、クロマトグラフィー等によって単離することができる。

40

【0060】

薬学的調合物

もう一つの観点において、本発明は本発明のベンゾチアジン誘導体の治療上有効な量を含む有する新規の薬学的調合物を提供する。

【0061】

本発明の化合物を治療で使用するにあたり、そのまま化合物として投与することもできるが、有効成分を場合により生理学的に許容し得る塩の形で、1種以上の佐剤、賦形剤、希釈剤、緩衝剤、及び(又は)その他の慣用の薬学的助剤と共に薬学的調合物の形で提供するが好ましい。

【0062】

50

好ましい具体例において、本発明は、更に本発明のベンゾチアジン誘導体又はその薬学的に許容し得る塩又は誘導体を薬学的に容認されたキャリアー1種以上及び場合により他の治療及び（又は）予防成分と共に含有する薬学的調合物を提供する。このキャリアーは、調合物中の他の成分と適合しかつこれに投与される患者に有害でないという意味で“許容し得”なければならない。

【0063】

本発明の薬学的調合物を所望の治療に適するあらゆる好都合な手段で投与することができる。好ましい投与手段は経口投与、特に錠剤の形で、カプセルの形で、糖衣錠の形で、粉末の形で、又は液体の形で経口投与及び非経口投与、特に皮膚、皮下、筋肉内又は静脈内注射を含む。薬学的調合物は所望の調合物に妥当な標準かつ通常の方法を用いて当業者によって製造することができる。所望の場合には、有効成分の持続した放出を生じるのに適合した調合物を使用することができる。

10

【0064】

調合物及び投与方法に関する更に詳しい説明は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA) の最新版中に見出される。

【0065】

実際の薬用量は治療される疾患の性質及び過酷さ及び投与経路に依存し、更にその量は医師の裁量にまかされており、所望の治療効果を生じるために本発明の特定の状況に薬用量を適合させることによって変化させることができる。しかし単位投薬形あたり有効成分約0.1～約500mg、好ましくは約1～約100mg、最も好ましくは約1～約10mgを含有する調合物が治療的処置に適當であると現在考えられている。

20

【0066】

有効成分を、1日1回又は数回の薬用量で投与することができる。満足のいく結果は、ある場合、0.1μg/kg（静脈内）及び1μg/kg（腹腔内）ほどの低い薬用量で得ることができる。薬用量範囲の上限は約10mg/kg（静脈内）及び100mg/kg（腹腔内）であると現在見なされる。好ましい範囲は、一日あたり約0.1μg/kg～約10mg/kg（静脈内）及び約1μg/kg～約100mg/kg（腹腔内）である。

【0067】

治療法

もう一つの観点で、本発明はヒトを含めた動物生体の疾患又は障害又は病態——この疾患又は障害又は病態は中枢神経系のAMPAレセプター錯体のモジュレーションにตอบสนองする——を治療又は予防又は緩和する方法であって、該方法が本発明のベンゾチアジン誘導体の治療上有効な量をこれを必要とするヒトを含めた動物生体に投与する工程からなることを特徴とする、上記治療、予防又は緩和方法を提供する。

30

【0068】

更に好ましい実施態様において、本発明は記憶及び学習障害、精神障害、性機能障害、筋萎縮側索硬化症（ALS）、多発性硬化症（MS）、知的欠陥障害、統合失調症、うつ病、自閉症、アルツハイマー病、学習欠損、注意欠陥多動性障害（ADHD）、記憶欠損又は老人性痴呆症；あるいは外傷、脳卒中、てんかん、アルツハイマー病、神経毒剤、老化、神経変性障害、アルコール中毒、薬物乱用、心臓バイパス手術又は大脳虚血が原因で生じる障害又は疾病から選択される疾患又は障害又は病態の治療方法を提供する。

40

【0069】

有効な医薬成分（API）の適する薬用量は1日あたりAPI約0.1～約1000mg、更に好ましくは1日あたりAPI約10～約500mg、最も好ましくは1日あたりAPI約30～約100mgの範囲内にあり、しかしながらこの量は厳密な投与経路、投薬形態、考えられる症状、個体（患者）及び特にその個体の体重、そして更に担当の医師及び獣医の好み及び経験に依存すると考えられる。

【0070】

50

図面の簡単な説明

本発明を図面によって更に説明する：

図 1 は、シクロチアジド（C T、 $30\text{ }\mu\text{M}$ ）によって誘発された A M P A 応答の増強作用に対して発現したテスト物質（●化合物 2 6 (Camp. 26)；■化合物 2 7 a (Camp. 27a)；▼化合物 2 8 (Camp. 28)；○化合物 3 0 (Camp. 30)；□化合物 3 1 (Camp. 31)) による A M P A 応答の増強作用を示す。

【0071】

図 2 は化合物 2 1 (Camp. 21) ($15\text{ }\mu\text{M}$) の電気生理学的応答を示す。

【0072】

図 3 は化合物 2 2 (Camp. 22) ($10\text{ }\mu\text{M}$) の電気生理学的応答を示す。

10

【0073】

図 4 は化合物 2 3 a (Camp. 23a) (それぞれ 10 、 30 及び $100\text{ }\mu\text{M}$) の電気生理学的応答を示す。

【0074】

図 5 は化合物 2 4 (Camp. 24) ($10\text{ }\mu\text{M}$) の電気生理学的応答を示す。

【0075】

図 6 は化合物 2 5 (Camp. 25) ($10\text{ }\mu\text{M}$) の電気生理学的応答を示す。

【0076】

図 7 は化合物 2 6 (Camp. 26) ($3\text{ }\mu\text{M}$) の電気生理学的応答を示す。

【0077】

20

図 8 は化合物 2 7 a (Camp. 27a) (それぞれ 0.1 、 0.3 、 1 、 3 、 10 、 30 及び $100\text{ }\mu\text{M}$) の電気生理学的応答を示す。

【実施例】

【0078】

次の例によって本発明を詳述するが、これらが請求項に記載される本発明の範囲に何らの限定を与えることを意図するものではない。

【0079】

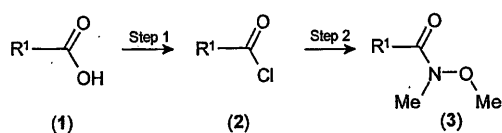
例 1

形成ブロックタイプ 3 の生成：

【0080】

30

【化 4】



反応式 1

工程 1 (Step 1)：

カルボン酸 1 (200 mmol)、 SOCl_2 (16 ml 、 220 mmol) 及び DMF (触媒量) を有する攪拌された溶液を 2 時間還流する。生成物 2 を蒸留によって単離する。

40

【0081】

工程 2 (Step 2)：

-5°C で水 (150 ml) 中に K_2CO_3 (36 g 、 260 mmol) を有する攪拌された溶液を MeONHMe 、 HCl (14.6 g 、 150 mmol) 及び t -ブチルメチルエーテル (150 ml) に添加する。酸クロライド 2 (200 mmol) を内部温度が 0°C を越えないように激しく攪拌された反応混合物の添加する。ついで反応混合物を室温にまで暖め、45 分間激しく攪拌しながら放置する。有機相を単離し、水相を Et_2O で抽出する。一緒にされた有機分画を乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過し、蒸発乾固させる。生成物 3 を蒸留によって精製し、一般に $65\sim75\%$ の収率を生じる。

50

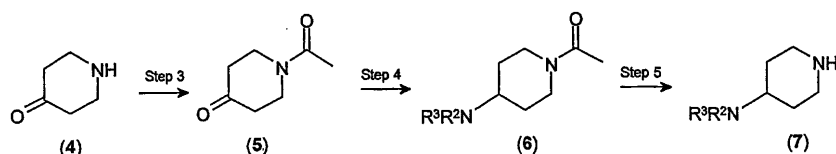
【0082】

例 2

形成ブロックタイプ 7 の生成：

【0083】

【化 5】



10

反応式 2

工程 3 (Step 3)：

4-ピペリドニウムクロライド水和物 (4) (100 g、650 mmol)、Ac₂O (237 ml、3250 mmol) 及び CHCl₃ (300 ml) の懸濁液を 60 時間還流する。反応混合物を蒸発乾固させ、冷 (0℃) 濃 NH₃ (水溶液、500 ml) 上に注ぎ、1 時間攪拌する。水相を CH₂Cl₂ (10×150 ml) を用いて抽出し、一緒にされた有機分画を乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、蒸発乾固して、N-アセチル-4-ピペリドン (5) 83 g (90%) を生じる。

【0084】

20

工程 4 (Step 4)：

アミン又はその塩酸塩 (1050 mmol) を MeOH (200 ml) に溶解させ、pH を濃 HCl (水溶液) 又は 10 M NaOH (水溶液) それぞれを用いて 8.0 に調整する。MeOH (150 ml) 中に 5 (24.7 g、175 mmol) を有する溶液を添加し、ついで NaBH₃CN (7.9 g、125 mmol) を添加し、pH を 8.0 に調整する。混合物を攪拌しながら室温で一晩放置する。4 M NaOH (水溶液) を含有する洗浄装置を反応装置に連結させ、反応混合物の pH を濃 HCl (水溶液) を用いて慎重に 1.5 に調整する。pH を 1.5 に保ちながら 2 時間反応混合物を攪拌する。反応混合物を蒸発させて濃厚な懸濁液とし、ついで水 (100 ml) を添加する。水相を CH₂Cl₂ (3×50 ml) で洗浄し、pH を 10 M NaOH を用いて 11 に調整し、ついで CH₂Cl₂ (8×125 ml) を用いて抽出する。一緒にされた有機分画を乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、蒸発乾固して、収率 60~70% で 6 を生じる。

30

【0085】

工程 5 (Step 5)：

水 (21 ml) 中に 6 (111 mmol) を有する攪拌された混合物に濃 HCl (21 ml) を滴加する。混合物を 60℃ に一晩加熱し、蒸発乾固し、99% EtOH を添加し、生成物をろ過して 7 の二塩酸塩として単離する。70~80% の全収率 (a general yield) を得る。

【0086】

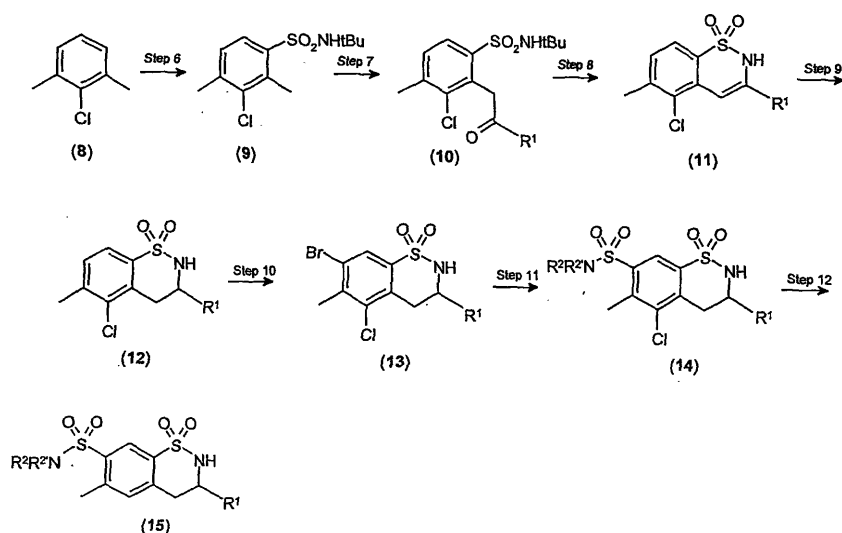
例 3

形成ブロックタイプ 15 の生成：

【0087】

【化 6】

40



10

反応式 3

工程 6 (Step 6) :

0℃で CHCl_3 (40 ml) 中に 2-クロロ-*m*-キシレン (27 ml、200 mmol) を有する溶液に、内部温度が 5℃を超えないように HSO_3Cl (40 ml、600 mmol) を添加する。反応混合物を室温にまで暖め、攪拌しながら放置する。ガス発生が停止したとき、反応混合物をもう 2 時間攪拌し、ついで慎重に氷上に注ぐ。水相を EtOAc (2×100 ml) を用いて抽出し、一緒にされた有機分画を水 (100 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過し、蒸発乾固させる。得られた油状物を、*t*-ブチルメチルエーテル (50 ml) に溶解させ、 K_2CO_3 (50 g)、水 (200 ml)、*t*- BuNH_2 (47 ml、500 mmol) 及び *t*-ブチルメチルエーテル (50 ml) の溶液に添加する。混合物を 1 時間激しく攪拌し、有機溶剤を蒸発して除去する。形成された沈殿をろ過して単離し、 MeOH /水から再結晶させ、収量 38.1 g (69%) で 9 を生じる。

20

【0088】

工程 7 (Step 7) :

s- BuLi の溶液 (シクロヘキサン中に 1.3 M、92 ml、120 mmol) を無水 THF (150 ml) 中に 9 (15.2 g、55 mmol) 及び TMEDA (17 ml、110 mmol) を有する溶液に -40℃で徐々に添加する。暗赤色溶液を -5℃で 40 分間攪拌し、ついで 3 (60 mmol) を添加する。冷却浴を除き、反応混合物を室温で 2 時間攪拌しながら放置する。反応を飽和 NH_4Cl (水溶液、100 ml) を用いて急冷し、混合物を EtOAc (3×100 ml) を用いて抽出する。一緒にされた有機分画を 0.5 M HCl (水溶液、100 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過し、蒸発乾固させる。得られた油状物を、 MeOH (150 ml) に溶解させ、還流加熱する。水を溶液が白濁になるまで添加する。混合物を冷却のために放置し、氷浴上に置き、生成物 10 をろ過によって単離する。全収率 60~70% が得られる。

30

40

【0089】

工程 8 (Step 8) :

トリフルオロ酢酸 (80 ml) 中に 10 (82 mmol) を有する溶液を 2 時間室温で攪拌する。反応混合物に水 (500 ml) を添加し、生成物 11 をろ過によって定量的収率で単離する。

【0090】

工程 9 (Step 9) :

トリフルオロ酢酸 (100 ml) 中に 11 (50 mmol) を有する溶液に Et_3SiH (9.6 ml、60 mmol) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌しながら放置する。反応混合物を蒸発乾固させ、10% Na_2CO_3 (水溶液、50 ml) を添加し、 EtO

50

Ac (3 × 150 ml) を用いて抽出する。一緒にされた有機分画を乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、蒸発乾固させる。得られた油状物を、最小量の MeOH に溶解させ、還流加熱する。水を溶液が白濁になるまで添加する。混合物を冷却のために放置し、氷浴上に置き、生成物 12 をろ過によって単離する。全収率 80 ~ 90 % が得られる。

【0091】

工程 8、9 :

工程 8 及び 9 をワンポット反応として実施することもできる。

【0092】

工程 10 :

トリフルオロ酢酸 (15 ml) 及び H₂SO₄ (1.5 ml) 中に 12 (20 mmol) を有する攪拌された溶液に NBS (3.6 g, 20 mmol) を少量ずつ 1 時間かけて添加する。反応混合物を 3.5 時間攪拌し、ついで GCMs が 12 の完全な変換を示すまで NBS を少量ずつ添加する (全部で 4.8 g, 26.8 mmol を添加する)。反応混合物を水に注ぎ、粗生成物をろ過して単離する。粗生成物を MeOH (100 ml) から再結晶し、13 を全収率 65 ~ 75 % で生じる。 10

【0093】

工程 8、9、10 :

工程 8、9 及び 10 をワンポット反応として実施することもできる。

【0094】

工程 11 (Step 11) :

n-BuLi の溶液 (ヘキサン中に 2.5 M、11.2 ml、28 mmol) を無水 THF (100 ml) 中に 13 (13.2 mmol) を有する攪拌された溶液に、内部温度が -65 °C を超えないように -78 °C で徐々に添加する。反応混合物を -78 °C で 15 分間攪拌し、ついで無水 THF (25 ml) 中に SO₂ (g) を有する飽和溶液を徐々に添加する。あるいは SO₂ (g) を反応混合物中で泡立てる。反応混合物を 30 分間 -78 °C で攪拌し、ついで SO₂Cl₂ (2.25 ml、28 mmol) を添加する。冷却浴を除き、反応混合物を暖め、1.5 時間室温で攪拌しながら放置する。反応混合物を K₂CO₃ (50 g)、水 (200 ml)、t-ブチルメチルエーテル (50 ml) 及び適するアミン (50 g) の溶液に注ぐ。混合物を 1.5 時間激しく攪拌し、有機溶剤を蒸発によって除く。生じた沈殿をろ過し、水洗し、MeCN/水から再結晶させ、14 を全収率 30 ~ 50 % で生じる。 20 30

【0095】

工程 12 (Step 12) :

96 % EtOH (200 ml) 及び THF (50 ml) 中に 14 (4.2 mmol) 及び 10 % Pd/C (触媒量) を有する懸濁液を 1 気圧で 18 時間水素添加する。反応混合物をセライトによってろ過し、ろ液を蒸発乾固させる。粗生成物を MeCN/水から再結晶させ、15 を全収率 75 ~ 90 % で生じる。

【0096】

塩の生成

生成物 15 が脂肪族アミン部分を含有する場合、99 % EtOH (20 ml) 中に 3 M HCl に 15 (2.2 mmol) を有する溶液を穏やかに加熱してその塩酸塩を製造する。混合物を室温に冷却し、氷上に置き、15 の塩酸塩をろ過して単離する。全収率 75 ~ 90 % が得られる。 40

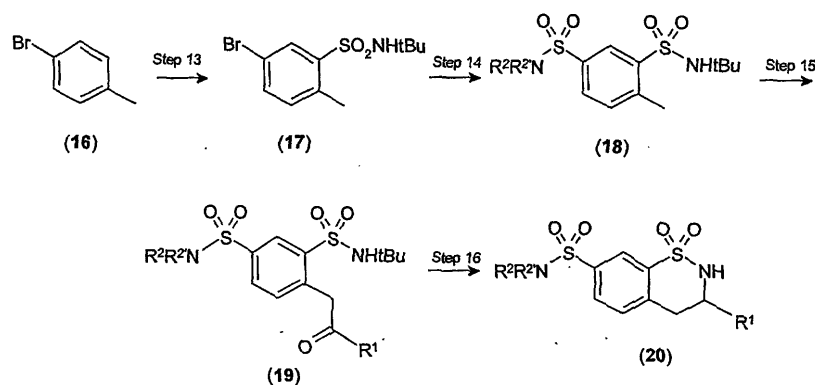
【0097】

例 4

化合物タイプ 20 の生成 :

【0098】

【化 7】



10

反応式 4

工程 13 (Step 13):

0℃でCHCl₃ (250 ml) 中に4-ブロモトルエン (16) (102 g、600 mmol) を有する溶液にHSO₃Cl (134 ml、2000 mmol) を内部温度が5℃を越えないように添加する。反応混合物を室温にまで暖め、攪拌しながら放置する。ガス発生が停止したとき、反応混合物をもう2時間攪拌し、ついで慎重に水 (300 g) 上に注ぐ。有機相を単離し、ついで水相をCH₂Cl₂ (2×25 ml) を用いて抽出する。一緒にされた有機分画を水 (100 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、蒸発乾固させる。得られた油状物を、THF (150 ml) に溶解させ、K₂CO₃ (138 g)、水 (300 ml)、t-BuNH₂ (86 ml、800 mmol) 及びTHF (150 ml) の溶液に添加する。混合物を一晩激しく攪拌し、有機溶剤を蒸発して除去する。形成された沈殿をろ過して単離し、水洗して、収量99.8 g (54%) の17を生じる。

20

【0099】

工程 14 (Step 14):

n-BuLi の溶液 (ヘキサン中に2.5 M、19 ml、47.5 mmol) を無水THF (100 ml) 中に17 (20 mmol) を有する攪拌された溶液に、内部温度が-70℃を越えないように-78℃で徐々に添加する。反応混合物を-78℃で20分間攪拌する。反応混合物中で泡立つSO₂ (g) で反応混合物を急冷する。反応混合物を30分間-78℃で攪拌し、ついでSO₂Cl₂ (3.3 ml、40 mmol) を添加する。冷却浴を除き、反応混合物を暖め、1.5時間室温で攪拌しながら放置する。反応混合物を無水THF (150 ml) 中に適するアミン (300 mmol) を有する溶液に注ぎ、黄色懸濁液を生じる。懸濁液を1時間室温で攪拌し、容量を蒸発によって半分のサイズに減少させる。懸濁液に水 (100 ml) 及び4 M HCl (30 ml) を添加し、EtOAc (4×100 ml) を用いて抽出する。一緒にされた有機分画をNaHCO₃ (100 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、蒸発乾固させる。単離された油状物をMeOH/水から沈殿させ、白色固体として収率30~50%で18を生じる。

30

【0100】

工程 14:

あるいは反応混合物を適当なアミンの溶液に注ぎ、スルホンアミドへのスルホニルクロライドの反応を工程11に対して記載された方法と同様に、すなわちK₂CO₃、水、t-Buメチル及び適当なアミンを用いて実施する。

40

【0101】

工程 15 (Step 15):

s-BuLi の溶液 (シクロヘキサン中に1.3 M、16.6 ml、21.5 mmol) を無水THF (36 ml) 中に18 (3.6 g、10.8 mmol) 及びTMEDA (3.3 ml、21.6 mmol) を有する溶液に-25℃で徐々に添加する。溶液を-10℃で1時間攪拌し、ついで3 (12.6 mmol) を添加する。冷却浴を除き、反応混合

50

物を室温で2時間攪拌しながら放置する。反応を飽和 NH_4Cl （水溶液、10ml）及び水（10ml）を用いて急冷し、混合物を EtOAc （ $3 \times 60\text{ml}$ ）を用いて抽出する。一緒にされた有機分画を飽和 NaHCO_3 （50ml）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、ろ過し、蒸発乾固させて、生成物19を収率70～90%で生じる。

【0102】

工程16 (Step 16):

トリフルオロ酢酸（33ml）中に19（10.7mmol）を有する溶液を室温で一晩攪拌する。反応混合物に Et_3SiH （1.72ml、10.7mmol）を添加し、もう1時間攪拌する。反応混合物に10% Na_2CO_3 （水溶液、65ml）及び水（150ml）を添加し、形成された沈殿をろ過して単離する。粗生成物を MeCN /水から再沈殿させ、20を全収率30～60%で生じる。

10

【0103】

塩の生成

生成物20が脂肪族アミン部分を含有する場合、99% EtOH 中に3M HCl の最小量中に20を有する溶液を穏やかに加熱してその塩酸塩を製造する。混合物を室温に冷却し、氷上に置き、20の塩酸塩をろ過して単離する。全収率70～90%が得られる。

【0104】

例5

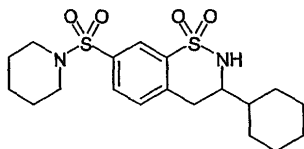
(3RS)-3-シクロヘキシル-7-(ピペリジン-1-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド (化合物21)

20

一般法を用いて上記化合物を得る。

【0105】

【化8】



融点200-201℃。

【0106】

30

MS (FAB+): 413 (M+1)

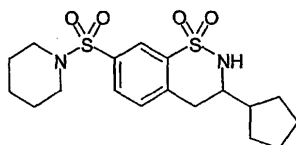
例6

(3RS)-3-シクロペンチル-7-(ピペリジン-1-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド (化合物22)

一般法を用いて上記化合物を得る。

【0107】

【化9】



40

融点211-213℃。

【0108】

MS (FAB+): 399 (M+1)

例7a

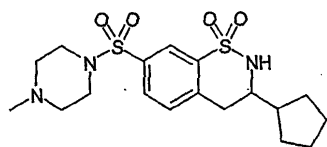
(3RS)-3-シクロペンチル-7-(4-メチルピペラジン-1-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-1,1-ジオキシド (化合物23a)

一般法を用いて上記化合物を得る。

50

【0109】

【化10】



融点 223 - 225 °C。

【0110】

MS (FAB+) : 414 (M+1)

10

例 7 b

(3RS) - 3 - シクロペンチル - 7 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - スルホニル) -
 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1, 2] チアジン - 1, 1 - ジオキシド 塩酸塩
 (化合物 23b)

一般法を用いて上記化合物を得る。

【0111】

融点 234 - 236 °C。

【0112】

例 8

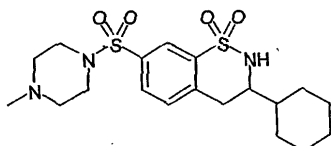
(3RS) - 3 - シクロヘキシル - 7 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - スルホニル) -
 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1, 2] チアジン - 1, 1 - ジオキシド (化合
 物 24)

20

一般法を用いて上記化合物を得る。

【0113】

【化11】



30

融点 221 - 224 °C。

【0114】

MS (FAB+) : 428 (M+1)

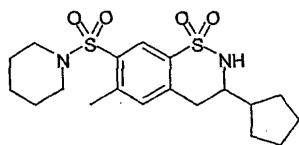
例 9

(3RS) - 3 - シクロペンチル - 6 - メチル - 7 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) -
 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1, 2] チアジン - 1, 1 - ジオキシド (化合
 物 25)

一般法を用いて上記化合物を得る。

【0115】

【化12】



40

融点 178 - 180 °C。

【0116】

MS (FAB+) : 413 (M+1)

例 10

(3RS) - 3 - シクロペンチル - 6 - メチル - 7 - (モルホリン - 4 - スルホニル) -

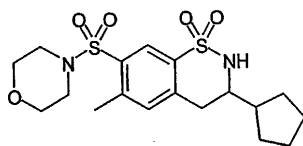
50

3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 2]チアジン-1, 1-ジオキシド (化合物 26)

一般法を用いて上記化合物を得る。

【0117】

【化13】



融点 213 – 216 °C。

【0118】

MS (FAB+) : 415 (M+1)

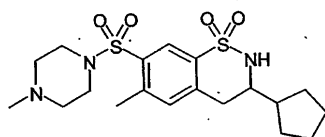
例 11a

(3RS) – 3-シクロペンチル-6-メチル-7-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル) – 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 2]チアジン-1, 1-ジオキシド (化合物 27a)

一般法を用いて上記化合物を得る。

【0119】

【化14】



融点 101 – 103 °C。

【0120】

MS (FAB+) : 428 (M+1)

例 11b

(3RS) – 3-シクロペンチル-6-メチル-7-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル) – 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 2]チアジン-1, 1-ジオキシド塩酸塩 (化合物 27b)

一般法を用いて上記化合物を得る。

【0121】

融点 251 °C (分解)。

【0122】

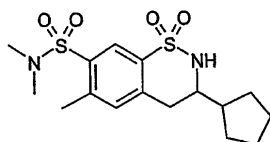
例 12

(3RS) – 3-シクロペンチル-6-メチル-7-(N, N-ジメチルアミン-1-スルホニル) – 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 2]チアジン-1, 1-ジオキシド (化合物 28)

一般法を用いて上記化合物を得る。

【0123】

【化15】



融点 182 – 185 °C。

【0124】

10

20

30

40

50

MS (FAB+) : 373 (M+1)

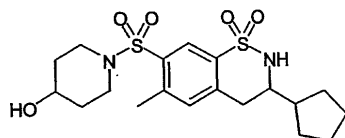
例 13

(3RS) - 3 - シクロペンチル - 6 - メチル - 7 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - スルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [e] [1, 2] チアジン - 1, 1 - ジオキシド (化合物 29)

一般法を用いて上記化合物を得る。

【0125】

【化16】



10

融点 120 - 140 °C。

【0126】

MS (FAB+) : 429 (M+1)

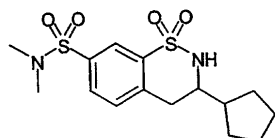
例 14

(3RS) - 3 - シクロペンチル - 7 - (N, N - ジメチルアミン - 1 - スルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [e] [1, 2] チアジン - 1, 1 - ジオキシド (化合物 30)

一般法を用いて上記化合物を得る。

【0127】

【化17】



20

融点 203 °C (分解)。

【0128】

MS (FAB+) : 359 (M+1)

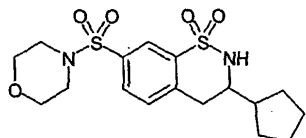
例 15

(3RS) - 3 - シクロペンチル - 7 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [e] [1, 2] チアジン - 1, 1 - ジオキシド (化合物 31)

一般法を用いて上記化合物を得る。

【0129】

【化18】



30

40

融点 186 - 169 °C (分解)。

【0130】

MS (FAB+) : 401 (M+1)

例 16

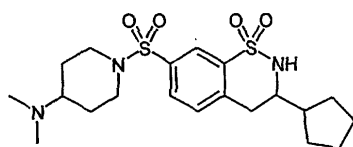
[1 - (3 - シクロペンチル - 1, 1 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 λ⁶ - ベンゾ [e] [1, 2] チアジン - 7 - スルホニル) - ピペリジン - 4 - イル] - ジメチル - アミン (化合物 32)

一般法を用いて上記化合物を得る。

50

【0131】

【化19】

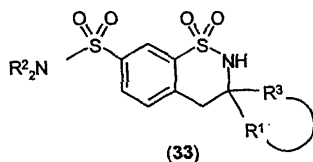


例17

スピロ環状化合物（化合物33a-1）

【0132】

【化20】



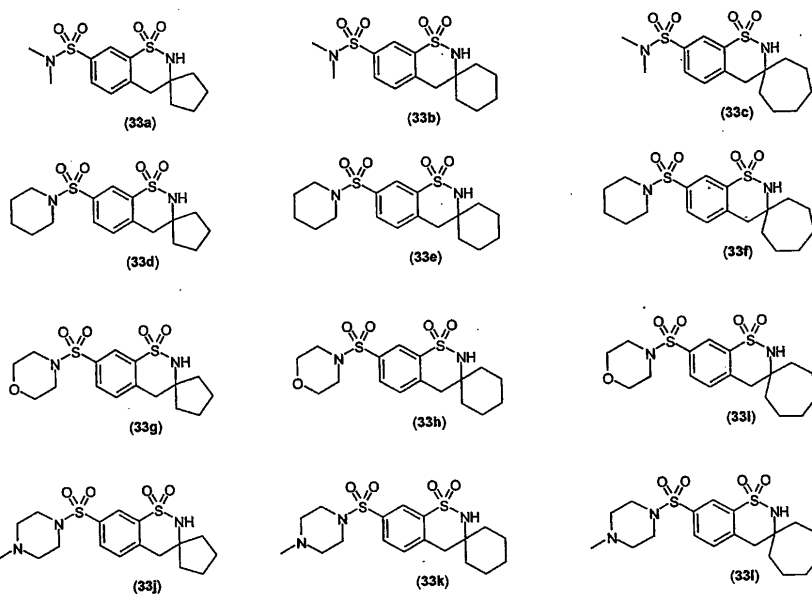
タイプ33の化合物（スピロ環が存在する。）を工程7（反応式3）又は工程15（反応式4）における環状ケトンを用いて製造する。このようにして生じた中間体アルコールを酸、たとえば H_2SO_4 を用いて処理するか、又は別の脱水条件、たとえばミツノブ条件を用いるか、又は P_2O_5 又はポリリン酸を用いて閉環して、化合物タイプ33を生じる。あるいは閉環を、 SO_2Cl_2 、 SO_2Br_2 （又は Ph_3P/Br_2 、 NEt_3 ）又は $TsCl$ それぞれで処理してアルコールをその塩化物、臭化物又はトシラートに変換し、ついでたとえばトリエチルアミンのような塩基の存在下で加熱して行う。

【0133】

この方法を用いて次の化合物を製造する：

【0134】

【化21】



例18

AMPA誘発されたGABA放出

この例で、培養された大脳皮質ニューロンからのAMPA誘発された $[^3H]$ GABA放出を調べる。

【0135】

10

20

30

40

50

[³H] GABA 放出

生後15～16日目のNMRIマウス胚の大脳皮質を0.4×0.4mmのキューブに切り刻み、組織を穏やかなトリプシン処理(0.1%(wt/vol)トリプシン、37℃、10分)によって分離する。ついで、細胞懸濁液(3ミリ/ml)を、p-アミノ安息香酸塩(7μM)、インスリン(100mU/L)及び10%(vol/vol)馬血清で補足された、僅かに修飾されたDMEM(24.5mMKCl)を含有するポリ-リジン被覆された30mmペトリ皿(3ml/皿)に植えつける。細胞を、グリア増殖を防止するために試験管内で2日目から抗有糸分裂薬シトシンアルビノシド(5μM)の添加して5～7日間培養して保つ。

【0136】

放出実験を、Drejer等(Drejer等、Life Sci. 1986 38 2077)に記載されたモデルを用いて行なう。ペトリ皿(30mm)中で培養された大脳皮質ニューロンに、ニューロン中でGABAの分解を阻害するために実験1時間前にγ-ビニル-GABA 100mMを添加する。実験30分前に、5μCi ³H-GABAを各培養液に添加する。この前負荷期間の後、皿の底の細胞単層を1枚のナイロンメッシュで覆い、機械的損傷から細胞を守り、そして細胞層上に培地の分散を容易にする。前負荷された培地を除き、少し傾斜されたペトリ皿の上部に容器から自動温度調節された37℃の脳切片還流培地(superfusion medium)(HEPES緩衝された生理食塩水(HBS): 10mM HEPES、135mM NaCl、5mM KCl、0.6mM MgSO₄、1.0mM CaCl₂及び6mM D-グルコース; pH 7.4)を連続的に供給する蠕動ポンプから成る脳切片還流システムにペトリ皿を置く。この培地を皿のより低い部分から連続的に集め、分画コレクターに供給する。最初、細胞は30分間HBSで還流される(superfused)(流速2ml/分)。ついでモジュレーターの不在下又は存在下でHBSから5μM AMPAを含有する対応培地に脳切片還流培地を変えることによって4分毎に30秒間細胞を刺激する。³H-GABAの誘発された放出(cpm)を刺激の前及びその後で平均基礎放出(cpm)に対して補正し、テスト値の換算に使用する。

【0137】

これらの実験の結果を図1に示す。

【0138】

テスト物質によるAMPAレセプターの増強作用は、シクロチアジド(30μM)によって誘発されたAMPAレセプターの増強作用に対して表される。

【0139】

例19

電気生理学的パッチクランプ実験

実験を通常的全細胞パッチクランプ法(Hamill O P, Marty A, Neher E, Sakmann B & Sigworth F J: Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches; Pfluegers Arch. 1981 39 85-100)を用いて、特にMathiesen等(Mathiesen C, Varming T & Jensen L H: In vivo and in vitro evaluation of AMPA receptor antagonists in rat hippocampal neurones and cultured mouse cortical neurons; Eur, J. Pharmacol. 1998 353 159-167 参照)を用いて電圧固定で行なう。

【0140】

次の塩溶液を使用する(mM): NaCl(140)、KCl(4)、CaCl₂(2)、MgCl₂(1)、スクロース(30; Fluka Chemie, Buchs、スイスから入手できる)、テトロドトキシン(0.0003; Alomone Labs、エルサレム、イスラエルから入手できる)、ビククリンメチオダイド(0.005; RBI、MA、USAから入手できる)及びHEPES(10、pH 7.4)。

【0141】

細胞内溶液(mM): CsCl(120)、CsF(20)、MgCl₂(2)、EGTA(10)、ATP(4)、HEPES(10、pH 7.4)。

10

20

30

40

50

【0142】

細胞培養

マウス新皮質ニューロンを主に Drejer 等 (Drejer J, Honore T & Schousboe A: Excitatory amino acid-induced release of ^3H -GABA from cultured mouse cerebral cortex interneurons; *J. Neurosci.* 1987 7 2910-2916) によって記載されているように培養する。

【0143】

つまり、胎児の (embryonic) (E17) NMRI マウスからの前脳を無菌状態で取る。

【0144】

妊娠 (9日目) の NMRI マウスを Bomholtgaard Breeding and Research Center, Ry, デンマークから得る。組織を 0.4 mm キューブに切り刻み、トリプシン (12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 及び DNase (2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) で 15 分間、37°C で碎く。馬血清 (10% (v/v)、ペニシリン (333 U/ml)、パラアミノ安息香酸 (1 mg/ml)、L-グルタミン (0.5 mM)、インスリン (0.08 U/ml)、KCl (23.8 mM) を含有する少し修飾された DMEM 中に 1×10^6 細胞/ml の濃度で上記細胞を懸濁させる。馬血清、N₂ サプレメント及び培養培地を Life Technologies (GIBCO), Roskilde, デンマークから購入した。

【0145】

ついで細胞懸濁液をポリ-L-リジン被覆されたペトリ皿 (35 mm) (2 ml/皿) に植え付ける。ガラスカバースリップ (3.5 mm) を被覆前に皿中に置く。培養 24 時間後に、培地を血清の代わりに 1% N₂ サプレメントを含有する、新たに調製された培地と代える。

【0146】

細胞を実験の実施前に 7~14 日間 37°C で培養液中に維持する (5% CO₂ / 95% O₂)。

【0147】

電子機器、プログラム及びデータ取得:

使用される増幅器は、ITC-16 interface を介して Power Macintosh G3 computer によって作動する EPC-9 (HEKA-electronics、ランバート、ドイツ) である。実験条件は増幅器を伴うパルス (Pulse) ソフトウェアを用いて設定される。データをローパス (low pass) で流し、3 回のカットオフ振動数の度合いでハードディスクに直接とる (sampled)。

【0148】

ピペット及び電極:

ボロシリケートガラス (Modulohm、コペンハーゲン、デンマーク) から水平電極プラー (puller) (Zeitz-Instrumente, アウグスブルグ、ドイツ) を用いてピペットを引っぱる。ピペット抵抗はこれらの実験で使用される塩溶液中で 1.7~2.4 M Ω である。ピペット電極は塩素化銀線であり、参考用は実験チェンバー (chamber) に固定された塩化銀ピペット電極 (In Vivo Metric、ヒールドスバーク、米国) である。電極は、封印される直前に浴中でオープンピペットでゼロの目盛りに合わせてられる。

【0149】

実験操作:

カバースリップを、Nomarski optics で供給された倒立顕微鏡 (IMT-2、オリンパス) の台上に乗せられた 15 ml 実験チェンバーに移す。ニューロンを 2.5 ml/分の速度で細胞外生理食塩水で連続的に還流する。ギガーシール (giga-seal) ホーメーション (1.5 G Ω 、成功率約 90%) の後、全細胞相対的配置 (the whole cell configuration) を吸引によって達成する。

【0150】

細胞を -60 mV の保持電圧で保ち、各実験の開始時に安定な漏出電流を確保するために少なくとも30秒間連続的に電流は測定される。

【0151】

AMPA含有溶液は注文で作成された重力作動の流動パイプによってチエンバーに供給され、そのパイプの先端は細胞から約 $50\text{ }\mu\text{m}$ に位置する。流動パイプに連結された管がパルス(Pulse)ソフトウェアによって調節されるバルブで圧縮された場合、投与が誘引される。AMPA($30\text{ }\mu\text{M}$)を45秒毎に1秒間投与する。

【0152】

繰り返し振幅の応答を得た後、テストされる化合物はチエンバー中に及びAMPA含有溶液中に含まれる。新たな繰り返しの応答が得られるまでその化合物は存在する。

10

【0153】

すべての実験でサンプル間隔は $310\text{ }\mu\text{s}$ である。

【0154】

すべての実験は室温($20\sim 25\text{ }^{\circ}\text{C}$)で行われる。

【0155】

その他に明記しない限り、試薬はSIGMA、米国から得た。

【0156】

結果

これらの実験の結果を図2～8に示す。化合物21、化合物22、化合物23a、化合物24、化合物25、化合物26及び化合物27aすべては $30\text{ }\mu\text{M}$ AMPA(細い水平線)の投与によって誘発された電流を増強した。

20

【0157】

すべての場合において増強作用は可逆的であることが分かる。化合物の作用は化合物23a及び化合物27aに対して例示されているように濃度に依存する。化合物27aを用いる実験において、その効果を $100\text{ }\mu\text{M}$ シクロチアジドの効果と比較した。すべての実験でAMPA刺激剤の間の時間は45秒である。

【図面の簡単な説明】

【0158】

【図1】図1は、シクロチアジド(CT、 $30\text{ }\mu\text{M}$)によって誘発されたAMPA応答の増強作用に対して発現したテスト物質(●化合物26(Camp. 26); ■化合物27a(Camp. 27a); ▼化合物28(Camp. 28); ○化合物30(Camp. 30); □化合物31(Camp. 31))によるAMPA応答の増強作用を示す。

30

【図2】図2は化合物21(Camp. 21)($15\text{ }\mu\text{M}$)の電気生理学的応答を示す。

【図3】図3は化合物22(Camp. 22)($10\text{ }\mu\text{M}$)の電気生理学的応答を示す。

【図4】図4は化合物23a(Camp. 23a)(それぞれ10, 30及び $100\text{ }\mu\text{M}$)の電気生理学的応答を示す。

【図5】図5は化合物24(Camp. 24)($10\text{ }\mu\text{M}$)の電気生理学的応答を示す。

【図6】図6は化合物25(Camp. 25)($10\text{ }\mu\text{M}$)の電気生理学的応答を示す。

【図7】図7は化合物26(Camp. 26)($3\text{ }\mu\text{M}$)の電気生理学的応答を示す。

【図8】図8は化合物27a(Camp. 27a)(それぞれ0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30及び $100\text{ }\mu\text{M}$)の電気生理学的応答を示す。

40

【図 1】

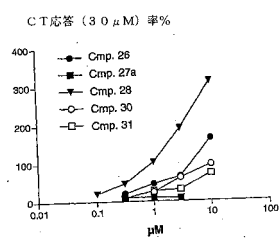


Fig. 1

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
17 April 2003 (17.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/031422 A1(51) International Patent Classification: C07D 279/02,
417/12, A61K 31/5415, A61P 25/00DK-2750 Ballerup (DK). SCHEEL-KRÜGER, Jor-
gen [DK/DK]; c/o NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej,
DK-2750 Ballerup (DK).

(21) International Application Number: PCT/DK02/00654

(22) International Filing Date: 2 October 2002 (02.10.2002)

(74) Common Representative: NEUROSEARCH A/S;
Patent Department, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup
(DK).

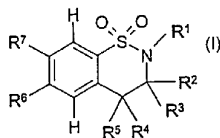
(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA 2001 01498 10 October 2001 (10.10.2001) DK(71) Applicant (for all designated States except US): NEU-
ROSEARCH A/S [DK/DK]; Patent Department, 93 Ped-
erstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, SM, SN, SV, TC, TD, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MY, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BH, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).Published:
with international search reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/031422 A1

(54) Title: NOVEL BENZOTHAZINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND USE

(57) Abstract: This invention relates to novel benzothiazine derivatives of For-
mula I useful as modulators of the AMPA sensitive glutamate receptors, pharma-
ceutical compositions comprising such compounds and their use in therapy.

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

NOVEL BENZOTHAZINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND USE**TECHNICAL FIELD**

5

This invention relates to novel benzothiazine derivatives useful as modulators of the AMPA sensitive glutamate receptors, pharmaceutical compositions comprising such compounds and their use in therapy.

10

BACKGROUND ART

L-Glutamate is the major excitatory neurotransmitter in the mammalian central nervous system, which activates several subtypes of ionotropic and metabotropic receptors. The ionotropic receptors can be divided into three subtypes, 15 which are defined by the depolarizing actions of the selective agonists N-methyl-D-aspartate (NMDA), alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA), and kainic acid (KA).

AMPA receptors are assembled from four protein sub-units known as GluR1 to GluR4, while kainic acid receptors are assembled from the sub-units GluR5 20 to GluR7, and KA-1 and KA-2.

AMPA receptors have been associated with diseases and conditions as diverse as memory and learning disorders, a psychotic disorder, sexual dysfunction, an intellectual impairment disorder, schizophrenia, depression, autism, Alzheimer's disease, learning deficit, attention deficit, memory loss, and senile dementia, or from a 25 disorder or disease resulting from trauma, from stroke, from epilepsy, from Alzheimer's disease, from a neurotoxic agent, from aging, from a neurodegenerative disorder, from alcohol intoxication, from substance abuse, from cardiac bypass surgery or from cerebral ischemia.

30

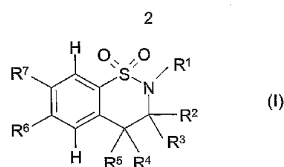
SUMMARY OF THE INVENTION

It is an object of the present invention to provide new benzothiazine derivatives useful as modulators of the AMPA sensitive glutamate receptors. The compounds of the present invention show excellent stability without loss of *in vitro* or *in* 35 *vivo* activity. In fact the compounds of the present invention are potent and highly efficacious in potentiating AMPA-responses, show good lipophilicity and hence have good physicochemical properties, in particular ability to cross the blood/brain barrier.

Accordingly, in its first aspect, the invention provides benzothiazine derivatives of Formula I

WO 03/031422

PCT/DK02/00654



any of its enantiomers or any mixture of its enantiomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

- 5 R^1 represents hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl or heteroaryl; and
- R^2 and R^3 , independently of each another, represent hydrogen, alkyl (other than t-butyl), alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, and/or a saturated or partially saturated mono- or bi-cyclic heterocyclic ring; or
- 10 R^2 and R^3 , together with the carbon atom to which they are attached, form a saturated or partially saturated monocyclic (spiro) carbocyclic ring; or
- R^2 and/or R^3 , together with R^4 and/or R^5 , form a saturated or partially saturated monocyclic carbocyclic ring; and
- R^4 and R^5 , independently of each another, represent hydrogen, alkyl,
- 15 alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, and/or a saturated or partially saturated mono- or bi-cyclic heterocyclic ring; or
- R^4 and R^5 , together with the carbon atom to which they are attached, form a saturated or partially saturated monocyclic carbocyclic (spiro) ring; or
- R^6 represents hydrogen, halogen, alkyl, cycloalkyl, haloalkyl or alkoxy; and
- 20 R^7 represents hydrogen, alkyl, cycloalkyl, hydroxyalkyl, alkenyl, alkynyl or halogen, or a group of the formula
- $-R^{10}-NR^8R^8$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-SR^8$, $-R^{10}-S(=O)NR^8R^8$, $-R^{10}-S(=O)R^8$,
 $-R^{10}-S(=O)_2R^8$, $-R^{10}-S(=O)_2OR^8$, $-R^{10}-S(=O)_2NR^8R^8$, $-R^{10}-NR^8S(=O)_2R^8$,
 $-R^{10}-NR^{11}S(=O)_2NR^8R^8$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-C(=NR^8)R^8$, $-R^{10}-C(=NNR^8)R^8$,
 25 $-R^{10}-C(=NOR^8)R^8$, $-R^{10}-C(=O)R^8$, $-R^{10}-C(=O)NR^8R^8$, $-R^{10}-C(=S)R^8$, $-R^{10}-C(=O)OR^8$,
 $-R^{10}-C(=S)OR^8$, $-R^{10}-C(=O)SR^8$, $-R^{10}-C(=S)SR^8$, $-R^{10}-C(=O)NR^8(OR^8)$,
 $-R^{10}-C(=S)NR^8(OR^8)$, $-R^{10}-C(=O)NR^8(SR^8)$, $-R^{10}-C(=S)NR^8(SR^8)$, $-R^{10}-CH(CN)_2$,
 $-R^{10}-C(=O)NR^8R^8$, $-R^{10}-NR^8C(=O)R^8$, $-R^{10}-NR^{11}C(=O)NR^8R^8$, $-R^{10}-C(=S)NR^8R^8$,
 $-R^{10}-CH[C(=O)R^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=S)R^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=O)OR^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=S)OR^8]_2$,
 30 $-R^{10}-CH[C(=O)SR^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=S)SR^8]_2$, or $-R^{10}-CH[C(=S)NR^8R^8]_2$; wherein
- R^8 , R^9 and R^{11} , independently of each another, represent hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, alkoxy, hydroxy, aryl or heteroaryl, which aryl or heteroaryl

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

3

may optionally be substituted one or more times with alkyl, cycloalkyl, alkoxy, halogen, hydroxy, amino, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or nitro; or

R^8 and R^9 , together with the atoms to which they are bound, form a heterocyclic ring, which heterocyclic ring may optionally be substituted one or more times with alkyl, cycloalkyl, alkoxy, halogen, hydroxy, amino, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or nitro, and R^{11} is as defined above; and

R^{10} is absent or represents a linker selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl; or

R^7 represents a mono- or polycyclic carbocyclic or heterocyclic group, which carbocyclic or heterocyclic group may optionally be substituted one or more times with substituents selected from alkyl, cycloalkyl, hydroxyalkyl, alkenyl, alkynyl or halogen, or a group of the formula

$-R^{10}-NR^8R^9$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-SR^8$, $-R^{10}-S(=O)NR^8R^9$, $-R^{10}-S(=O)R^8$,
 $-R^{10}-S(=O)_2R^8$, $-R^{10}-S(=O)_2OR^8$, $-R^{10}-S(=O)_2NR^8R^9$, $-R^{10}-NR^8S(=O)_2R^8$,
 $-R^{10}-NR^{11}S(=O)_2NR^8R^9$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-C(=NR^8)R^9$, $-R^{10}-C(=NNR^8)R^9$,
 $-R^{10}-C(=NOR^8)R^9$, $-R^{10}-C(=O)R^8$, $-R^{10}-C(=O)NR^8R^9$, $-R^{10}-C(=S)R^8$, $-R^{10}-C(=O)OR^8$,
 $-R^{10}-C(=S)OR^8$, $-R^{10}-C(=O)SR^8$, $-R^{10}-C(=S)SR^8$, $-R^{10}-C(=O)NR^8(OR^8)$,
 $-R^{10}-C(=S)NR^8(OR^8)$, $-R^{10}-C(=O)NR^8(SR^8)$, $-R^{10}-C(=S)NR^8(SR^8)$, $-R^{10}-CH(CN)_2$,
 $-R^{10}-C(=O)NR^8R^9$, $-R^{10}-NR^8C(=O)R^8$, $-R^{10}-NR^{11}C(=O)NR^8R^9$, $-R^{10}-C(=S)NR^8R^9$,
 $-R^{10}-CH[C(=O)R^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=S)R^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=O)OR^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=S)OR^8]_2$,
 $-R^{10}-CH[C(=O)SR^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=S)SR^8]_2$, or $-R^{10}-CH[C(=S)NR^8R^9]_2$; wherein

R^8 , R^9 and R^{11} , independently of each another, represent hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, alkoxy, hydroxy, aryl or heteroaryl, which aryl or heteroaryl may optionally be substituted one or more times with alkyl, cycloalkyl, alkoxy, halogen, hydroxy, amino, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or nitro; or

R^8 and R^9 , together with the atoms to which they are bound, form a heterocyclic ring, which heterocyclic ring may optionally be substituted one or more times with alkyl, cycloalkyl, alkoxy, halogen, hydroxy, amino, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or nitro, and R^{11} is as defined above; and

R^{10} is absent or represents a linker selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl.

In another aspect, the invention provides pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a benzothiazine derivative of the invention, or a pharmaceutically acceptable addition salt thereof, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

In a third aspect, the invention relates to the use of a benzothiazine derivative of the invention, or a pharmaceutically acceptable addition salt thereof, for the manufacture of a pharmaceutical composition for the treatment, prevention or

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

4

alleviation of a disease or a disorder or a condition of a mammal, including a human, which disease, disorder or condition is responsive to modulation of the AMPA receptor complex of the central nervous system.

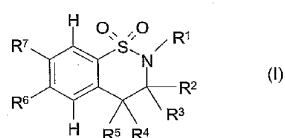
In a further aspect, the invention provides methods for the treatment, prevention or alleviation of diseases, disorders or conditions of living animal bodies, including humans, which disorders, diseases or conditions are responsive to modulation of the AMPA receptor complex of the central nervous system, which method comprises the step of administering to such a living animal body, including a human, in need thereof a therapeutically effective amount of a benzothiazine derivative of the invention.

Other objects of the invention will be apparent to the person skilled in the art from the following detailed description and examples.

DETAILED DISCLOSURE OF THE INVENTION

15

In its first aspect the present invention provides new benzothiazine derivatives represented by Formula I



any of its enantiomers or any mixture of its enantiomers, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

R¹ represents hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl or heteroaryl; and

R² and R³, independently of each another, represent hydrogen, alkyl other than t-butyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, and/or a saturated or partially saturated mono- or bi-cyclic heterocyclic ring; or

R² and R³, together with the carbon atom to which they are attached, form a saturated or partially saturated monocyclic (spiro) carbocyclic ring; or

R² and R³, together with R⁴ and/or R⁵, form a saturated or partially saturated monocyclic carbocyclic ring; and

R⁴ and R⁵, independently of each another, represent hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, and/or a saturated or partially saturated mono- or bi-cyclic heterocyclic ring; or

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

5

R^4 and R^5 , together with the carbon atom to which they are attached, form a saturated or partially saturated monocyclic carbocyclic (spiro) ring; or

R^4 and R^5 , together with R^2 and/or R^3 , form a saturated monocyclic carbocyclic ring; and

5 R^6 represents hydrogen, halogen, alkyl, cycloalkyl, haloalkyl or alkoxy; and

R^7 represents hydrogen, alkyl, cycloalkyl, hydroxyalkyl, alkenyl, alkynyl or halogen, or a group of the formula

10 $-R^{10}-NR^9R^8$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-SR^8$, $-R^{10}-S(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-S(=O)R^8$,
 $-R^{10}-S(=O)_2R^8$, $-R^{10}-S(=O)_2OR^8$, $-R^{10}-S(=O)_2NR^9R^8$, $-R^{10}-NR^9S(=O)_2R^8$,
 $-R^{10}-NR^{11}S(=O)_2NR^9R^8$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-C(=NR^9)R^8$, $-R^{10}-C(=NNR^9)R^8$,
 $-R^{10}-C(=NOR^9)R^8$, $-R^{10}-C(=O)R^8$, $-R^{10}-C(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-C(=S)R^8$, $-R^{10}-C(=O)OR^8$,
 $-R^{10}-C(=S)OR^8$, $-R^{10}-C(=O)SR^8$, $-R^{10}-C(=S)SR^8$, $-R^{10}-C(=O)NR^9(OR^8)$,
 $-R^{10}-C(=S)NR^9(OR^8)$, $-R^{10}-C(=O)NR^9(SR^8)$, $-R^{10}-C(=S)NR^9(SR^8)$, $-R^{10}-CH(CN)_2$,
 $-R^{10}-C(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-NR^9C(=O)R^8$, $-R^{10}-NR^{11}C(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-C(=S)NR^9R^8$,
 15 $-R^{10}-CH[C(=O)R^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=S)R^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=O)OR^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=S)OR^8]_2$,
 $-R^{10}-CH[C(=O)SR^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=S)SR^8]_2$, or $-R^{10}-CH[C(=S)NR^9R^8]_2$; wherein

R^8 , R^9 and R^{11} , independently of each another, represent hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, alkoxy, hydroxy, aryl or heteroaryl, which aryl or heteroaryl may optionally be substituted one or more times with alkyl, cycloalkyl, alkoxy, halogen,

20 hydroxy, amino, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or nitro; or

R^8 and R^9 , together with the atoms to which they are bound, form a heterocyclic ring, which heterocyclic ring may optionally be substituted one or more times with alkyl, cycloalkyl, alkoxy, halogen, hydroxy, amino, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or nitro, and R^{11} is as defined above; and

25 R^{10} is absent or represents a linker selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl; or

R^7 represents a mono- or polycyclic carbocyclic or heterocyclic group, which carbocyclic or heterocyclic group may optionally be substituted one or more times with substituents selected from alkyl, cycloalkyl, hydroxyalkyl, alkenyl,

30 alkynyl or halogen, or a group of the formula

$-R^{10}-NR^9R^8$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-SR^8$, $-R^{10}-S(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-S(=O)R^8$,
 $-R^{10}-S(=O)_2R^8$, $-R^{10}-S(=O)_2OR^8$, $-R^{10}-S(=O)_2NR^9R^8$, $-R^{10}-NR^9S(=O)_2R^8$,
 $-R^{10}-NR^{11}S(=O)_2NR^9R^8$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-C(=NR^9)R^8$, $-R^{10}-C(=NNR^9)R^8$,
 $-R^{10}-C(=NOR^9)R^8$, $-R^{10}-C(=O)R^8$, $-R^{10}-C(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-C(=S)R^8$, $-R^{10}-C(=O)OR^8$,
 35 $-R^{10}-C(=S)OR^8$, $-R^{10}-C(=O)SR^8$, $-R^{10}-C(=S)SR^8$, $-R^{10}-C(=O)NR^9(OR^8)$,
 $-R^{10}-C(=S)NR^9(OR^8)$, $-R^{10}-C(=O)NR^9(SR^8)$, $-R^{10}-C(=S)NR^9(SR^8)$, $-R^{10}-CH(CN)_2$,
 $-R^{10}-C(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-NR^9C(=O)R^8$, $-R^{10}-NR^{11}C(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-C(=S)NR^9R^8$,

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

6

$-R^{10}-CH[C(=O)R^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=S)R^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=O)OR^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=S)OR^8]_2$,
 $-R^{10}-CH[C(=O)SR^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=S)SR^8]_2$, or $-R^{10}-CH[C(=S)NR^8R^9]_2$; wherein

R^8 , R^9 and R^{11} , independently of each another, represent hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, alkoxy, hydroxy, aryl or heteroaryl, which aryl or heteroaryl
 5 may optionally be substituted one or more times with alkyl, cycloalkyl, alkoxy, halogen, hydroxy, amino, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or nitro; or

R^8 and R^9 , together with the atoms to which they are bound, form a heterocyclic ring, which heterocyclic ring may optionally be substituted one or more times with alkyl, cycloalkyl, alkoxy, halogen, hydroxy, amino, trifluoromethyl,
 10 trifluoromethoxy or nitro, and R^{11} is as defined above; and

R^{10} is absent or represents a linker selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl.

In a more preferred embodiment, R^1 represents hydrogen, alkyl or cycloalkyl.

15 In an even more preferred embodiment R^1 represents hydrogen.

In another preferred embodiment R^2 or R^3 represent hydrogen, and the other of R^2 and R^3 represent alkyl other than t-butyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, and/or a saturated or partially saturated mono- or bi-cyclic heterocyclic ring.

20 In a more preferred embodiment, R^2 or R^3 represent cycloalkyl or cycloalkenyl; and the other of R^2 and R^3 represent hydrogen or alkyl.

In an even more preferred embodiment, R^2 or R^3 represent cycloalkyl; and the other of R^2 and R^3 represent hydrogen.

In a third preferred embodiment, R^2 and R^3 together with the carbon atom to
 25 which they are attached form a carbocyclic, saturated (spiro) ring, holding of from 5 to 7 carbon atoms.

In a more preferred embodiment, R^2 or R^3 , or R^4 or R^5 , respectively, represent a saturated mono- or bi-cyclic heterocyclic ring having N, O and/or S as heteroatom; and the other of R^2 and R^3 , or R^4 and R^5 , respectively, represent
 30 hydrogen, alkyl or cycloalkyl.

In an even more preferred embodiment, R^2 or R^3 , or R^4 or R^5 , respectively, represent pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl or piperazinyl; and the other of R^2 and R^3 , or R^4 and R^5 , respectively, represent hydrogen or alkyl.

35 In a yet more preferred embodiment, R^4 and R^5 both represent hydrogen.

In a fourth preferred embodiment, R^6 represents hydrogen or alkyl.

In a fifth preferred embodiment R^7 represents $-R^{10}-S(=O)_2R^8$, $-R^{10}-S(=O)_2OR^8$, $-R^{10}-S(=O)_2NR^8R^9$, or $-R^{10}-NR^8S(=O)_2R^8$; wherein R^8 represents

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

7

hydrogen or alkyl, and R⁹ represents hydrogen or alkyl; or R⁸ and R⁹ together with the nitrogen and/or sulphur atoms to which they are bound, form a pyrrolidine-, a piperidine-, a piperazine-, a homopiperazine-, or a morpholine ring, which heterocyclic ring is optionally substituted with alkyl or hydroxy; and R¹⁰ is absent or represents

5 alkyl.

In a more preferred embodiment, R⁷ represents an N,N-dimethylamine-1-sulfonyl group; a piperidine-1-sulfonyl group; a 4-methyl-piperazine-1-sulfonyl group; a morpholine-4-sulfonyl group; or a 4-hydroxypiperidine-1-sulfonyl group.

In a more preferred embodiment, the benzothiazine derivative is

- 10 (3*RS*)-3-Cyclohexyl-7-(piperidine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide;
 (3*RS*)-3-Cyclopentyl-7-(piperidine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide;
 (3*RS*)-3-Cyclopentyl-7-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-
 15 benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide;
 (3*RS*)-3-Cyclohexyl-7-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide;
 (3*RS*)-3-Cyclopentyl-6-methyl-7-(piperidine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide;
 20 (3*RS*)-3-Cyclopentyl-6-methyl-7-(morpholine-4-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide;
 (3*RS*)-3-Cyclopentyl-6-methyl-7-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide;
 (3*RS*)-3-Cyclopentyl-6-methyl-7-(*N,N*-dimethylamine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide;
 25 (3*RS*)-3-Cyclopentyl-6-methyl-7-(4-hydroxypiperidine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide;
 (3*RS*)-3-Cyclopentyl-7-(*N,N*-dimethylamine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide;
 30 (3*RS*)-3-Cyclopentyl-7-(morpholine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide;
 [1-(3-Cyclopentyl-1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1*H*-benzo[e][1,2]thiazine-7-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-dimethyl-amine; or
 any of the spiro compounds disclosed in Example 17 as Compound Nos.
 35 33a-l;
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Definition of Substituents

In the context of this invention halogen represents a fluorine, a chlorine, a bromine or an iodine atom.

In the context of this invention a haloalkyl group designates a univalent saturated, straight or branched hydrocarbon chain (i.e. alkyl group), which hydrocarbon chain is substituted one or more times with halogen. Preferred haloalkyl groups of the invention include trihalogenmethyl. Thus, a trihalogenmethyl group represents e.g. a trifluoromethyl group, a trichloromethyl group and similar trihalogen-substituted methyl groups.

10 In the context of this invention an alkyl group designates a univalent saturated, straight or branched hydrocarbon chain. The hydrocarbon chain preferably contain of from one to eighteen carbon atoms (C₁₋₁₈-alkyl), more preferred of from one to six carbon atoms (C₁₋₆-alkyl; lower alkyl), including pentyl, isopentyl, neopentyl, tertiary pentyl, hexyl and isohexyl. In a preferred embodiment alkyl
15 represents a C₁₋₄-alkyl group, including butyl, isobutyl, secondary butyl, and tertiary butyl. In another preferred embodiment of this invention alkyl represents a C₁₋₃-alkyl group, which may in particular be methyl, ethyl, propyl or isopropyl.

In the context of this invention an alkenyl group designates a carbon chain containing one or more double bonds, including di-enes, tri-enes and poly-enes. In a
20 preferred embodiment the alkenyl group of the invention comprises of from two to eight carbon atoms (C₂₋₈-alkenyl), more preferred of from two to six carbon atoms (C₂₋₆-alkenyl), including at least one double bond. In a most preferred embodiment the alkenyl group of the invention is ethenyl; 1- or 2-propenyl; 1-, 2- or 3-butenyl, or 1,3-butadienyl; 1-, 2-, 3-, 4- or 5-hexenyl, or 1,3-hexadienyl, or 1,3,5-hexatrienyl; 1-, 2-,
25 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-octenyl, or 1,3-octadienyl, or 1,3,5-octatrienyl, or 1,3,5,7-octetraenyl.

In the context of this invention an alkynyl group designates a carbon chain containing one or more triple bonds, including di-yne, tri-yne and poly-yne. In a preferred embodiment the alkynyl group of the invention comprises of from two to eight carbon atoms (C₂₋₈-alkynyl), more preferred of from two to six carbon atoms (C₂₋₆-alkynyl), including at least one triple bond. In its most preferred embodiment the
30 alkynyl group of the invention is ethynyl; 1-, or 2-propynyl; 1-, 2-, or 3-butyne, or 1,3-butadiynyl; 1-, 2-, 3-, 4-pentynyl, or 1,3-pentadiynyl; 1-, 2-, 3-, 4-, or 5-hexynyl, or 1,3-hexadiynyl or 1,3,5-hexatriynyl; 1-, 2-, 3-, 4-, 5- or 6-heptyne, or 1,3-heptadiynyl, or 1,3,5-heptatriynyl; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-octynyl, or 1,3-octadiynyl, or 1,3,5-octatriynyl,
35 or 1,3,5,7-octetraynyl.

In the context of this invention a cycloalkyl group designates a cyclic alkyl group, preferably containing of from three to seven carbon atoms (C₃₋₇-cycloalkyl), including cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

9

In the context of this invention a cycloalkenyl group designates a cyclic alkenyl group, preferably containing of from three to seven carbon atoms (C₃₋₇-cycloalkenyl), including cyclopentenyl, cyclohexenyl and cycloheptenyl.

In the context of this invention an alkoxy group designates an "alkyl-O-" group, wherein alkyl is as defined above.

In the context of this invention a hydroxyalkyl group designates a "HO-alkyl-" group, wherein alkyl is as defined above. Preferred hydroxyalkyl groups of the invention include hydroxymethyl, 1-hydroxy-ethyl and 2-hydroxy-ethyl.

In the context of this invention a saturated or partially saturated monocyclic (spiro) carbocyclic ring designates a monocyclic carbocyclic ring holding carbon only as ring atom. The ring structure may be saturated or partially saturated. Preferred saturated carbocyclic (cycloalkyl) groups of the invention include cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and norbornan (bicyclo[2.2.1]heptan). Preferred partially saturated carbocyclic groups of the invention include the cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl and norbornen (bicyclo[2.2.1]hent-2-en).

In the context of this invention a saturated or partially saturated monocyclic carbocyclic ring designates a monocyclic carbocyclic ring holding carbon only as ring atom. Preferred saturated carbocyclic groups of the invention include cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and norbornan (bicyclo[2.2.1]heptan). Preferred partially saturated carbocyclic groups of the invention include cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl and norbornen (bicyclo[2.2.1]hent-2-en).

In the context of this invention a saturated or partially saturated mono- or bi-cyclic heterocyclic ring designates a mono- or bi-cyclic ring, which holds one or more heteroatoms in its ring structure. Preferred heteroatoms include nitrogen (N), oxygen (O), and sulphur (S). The ring may in particular be fully saturated or partially saturated.

Preferred saturated monocyclic heterocyclic rings include pyrrolidone, 1,3-dioxolane, imidazolidine, pyrazolidine, piperidine, homopiperidine, morpholine, thiomorpholine, piperazine and homopiperazine.

Preferred saturated bicyclic heterocyclic rings include tropane.

Preferred partially saturated bicyclic heterocyclic rings include tropene.

In the context of this invention an aryl group designates a monocyclic or polycyclic aromatic hydrocarbon group. Examples of preferred aryl groups of the invention include phenyl, indenyl, naphthyl, azulenyl, fluorenyl, and anthracenyl.

In the context of this invention a heteroaryl group designates an aromatic mono-, bi- or poly-heterocyclic group, which holds one or more heteroatoms in its ring structure. Preferred heteroatoms include nitrogen (N), oxygen (O), and sulphur (S). Preferred heterocyclic monocyclic groups of the invention include 5- and 6

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

10

membered heterocyclic monocyclic groups. Examples of preferred aromatic monocyclic heteroaryl groups of the invention include furanyl, in particular 2- or 3-furanyl; thienyl, in particular 2 or 3-thienyl; pyrrolyl (azoly), in particular 1,2 or 3-pyrrolyl; oxazolyl, in particular oxazol-2,4 or 5-yl; thiazolyl, in particular thiazol-2,4 or 5-yl; imidazolyl, in particular 1,2 or 4-imidazolyl; pyrazolyl, in particular 1,3 or 4-pyrazolyl; isoxazolyl, in particular isoxazol-3,4 or 5-yl; isothiazolyl, in particular isothiazol-3,4 or 5-yl; oxadiazolyl, in particular 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- or 1,3,4-oxadiazol-3,4 or 5-yl; triazolyl, in particular 1,2,3-, 1,2,4-, 2,1,3- or 4,1,2-triazolyl; thiadiazolyl, in particular thiadiazol-3,4 or 5-yl; pyridinyl, in particular 2,3 or 4-pyridinyl; pyridazinyl, in particular 3 or 4-pyridazinyl; pyrimidinyl, in particular 2,4 or 5-pyrimidinyl; pyrazinyl, in particular 2 or 3-pyrazinyl; triazinyl, in particular 1,2,3-, 1,2,4- or 1,3,5-triazinyl; and tetrazolyl, in particular 1,2,3,4- or 2,1,3,4-tetrazolyl.

Most preferred monocyclic heteroaryl groups of the invention include 1,2 or 3-pyrrolyl (azoly); 1-, 2- or 3-pyridinyl; and 2,4 or 5-pyrimidinyl.

Examples of preferred bicyclic aromatic heteroaryl groups of the invention include indoliziny, in particular 2,5 or 6-indoliziny; indolyl, in particular 2,5 or 6-indolyl; isoindolyl, in particular 2,5 or 6-isoindolyl; benzofuranyl, in particular 2,5 or 6-benzofuranyl; benzothienyl, in particular 2,5 or 6-benzothienyl; benzimidazolyl, in particular 2,5 or 6-benzimidazolyl; benzothiazolyl, in particular 5 or 6-benzothiazolyl; purinyl, in particular 2 or 8-purinyl; quinolinyl, in particular 2,3,6 or 7-quinolinyl; isoquinolinyl, in particular 3,6 or 7-isoquinolinyl; cinnolinyl, in particular 6 or 7-cinnolinyl; phthalazinyl, in particular 6 or 7-phthalazinyl; quinazolinyl, in particular 2,6 or 7-quinazolinyl; quinoxaliny, in particular 2 or 6-quinoxaliny; 1,8-naphthyridinyl, in particular 1,8-naphthyridin-2,3,6 or 7-yl; and pteridinyl, in particular 2,6 or 7-pteridinyl.

Most preferred bicyclic heteroaryl groups of the invention include 2,3,6 or 7-quinolinyl; and 3,6 or 7-isoquinolinyl.

Examples of preferred tricyclic aromatic heteroaryl groups of the invention include acridinyl, in particular 2,3,6 or 7-acridinyl; carbazoly, in particular 2,3,6 or 7-carbazoly; phenazinyl, in particular 2,3,7 or 8-phenazinyl; phenothiazinyl, in particular 2,3,7 or 8-phenothiazinyl; and phenoxazinyl, in particular 2,3,7 or 8-phenoxazinyl.

Pharmaceutically Acceptable Salts

The benzothiazine derivatives of the invention may be provided in any form suitable for the intended administration. Suitable forms include pharmaceutically (i.e. physiologically) acceptable salts, and pre- or prodrug forms of the chemical compound of the invention.

Examples of pharmaceutically acceptable addition salts include, without limitation, the non-toxic inorganic and organic acid addition salts such as the

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

11

hydrochloride derived from hydrochloric acid, the hydrobromide derived from hydrobromic acid, the nitrate derived from nitric acid, the perchlorate derived from perchloric acid, the phosphate derived from phosphoric acid, the sulphate derived from sulphuric acid, the formate derived from formic acid, the acetate derived from acetic acid, the aconate derived from aconitic acid, the ascorbate derived from ascorbic acid, the benzenesulphonate derived from benzenesulphonic acid, the benzoate derived from benzoic acid, the cinnamate derived from cinnamic acid, the citrate derived from citric acid, the embonate derived from embonic acid, the enantate derived from enanthic acid, the fumarate derived from fumaric acid, the glutamate derived from glutamic acid, the glycolate derived from glycolic acid, the lactate derived from lactic acid, the maleate derived from maleic acid, the malonate derived from malonic acid, the mandelate derived from mandelic acid, the methanesulphonate derived from methane sulphonic acid, the naphthalene-2-sulphonate derived from naphthalene-2-sulphonic acid, the phthalate derived from phthalic acid, the salicylate derived from salicylic acid, the sorbate derived from sorbic acid, the stearate derived from stearic acid, the succinate derived from succinic acid, the tartrate derived from tartaric acid, the toluene-p-sulphonate derived from p-toluene sulphonic acid, and the like. Such salts may be formed by procedures well known and described in the art.

Other acids such as oxalic acid, which may not be considered pharmaceutically acceptable, may be useful in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining a benzothiazine derivative of the invention and its pharmaceutically acceptable acid addition salt.

Metal salts of a benzothiazine derivative of the invention includes alkali metal salts, such as the sodium salt of a chemical compound of the invention containing a carboxy group.

In the context of this invention the "onium salts" of N-containing compounds are also contemplated as pharmaceutically acceptable salts. Preferred "onium salts" include the alkyl-onium salts, the cycloalkyl-onium salts, and the cycloalkylalkyl-onium salts.

Steric Isomers

The benzothiazine derivatives of the present invention may exist in (+) and (-) forms as well as in racemic forms ($\pm$). The racemates of these isomers and the individual isomers themselves are within the scope of the present invention.

Racemic forms can be resolved into the optical antipodes by known methods and techniques. One way of separating the diastereomeric salts is by use of an optically active acid, and liberating the optically active amine compound by treatment with a base. Another method for resolving racemates into the optical antipodes is based upon chromatography on an optical active matrix. Racemic

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

12

compounds of the present invention can thus be resolved into their optical antipodes, e.g., by fractional crystallisation of d- or l- (tartrates, mandelates, or camphorsulphonate) salts for example.

5 The benzothiazine derivatives of the present invention may also be resolved by the formation of diastereomeric amides by reaction of the chemical compounds of the present invention with an optically active activated carboxylic acid such as that derived from (+) or (-) phenylalanine, (+) or (-) phenylglycine, (+) or (-) camphoric acid or by the formation of diastereomeric carbamates by reaction of the chemical compound of the present invention with an optically active chloroformate or the like.

10 Additional methods for the resolving the optical isomers are known in the art. Such methods include those described by *Jaques J, Collet A, & Wilen S* in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981).

Optical active compounds can also be prepared from optical active starting materials.

15

Methods of Preparation

The benzothiazine derivatives of the invention may be prepared by conventional methods for chemical synthesis, e.g. those described in the working examples. The starting materials for the processes described in the present application are known or may readily be prepared by conventional methods from commercially available chemicals.

Also one compound of the invention can be converted to another compound of the invention using conventional methods.

25 The end products of the reactions described herein may be isolated by conventional techniques, e.g. by extraction, crystallisation, distillation, chromatography, etc.

Pharmaceutical Compositions

In another aspect the invention provides novel pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of the benzothiazine derivative of the invention.

35 While a chemical compound of the invention for use in therapy may be administered in the form of the raw chemical compound, it is preferred to introduce the active ingredient, optionally in the form of a physiologically acceptable salt, in a pharmaceutical composition together with one or more adjuvants, excipients, carriers, buffers, diluents, and/or other customary pharmaceutical auxiliaries.

In a preferred embodiment, the invention provides pharmaceutical compositions comprising the benzothiazine derivative of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt or derivative thereof, together with one or more

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

13

pharmaceutically acceptable carriers therefore, and, optionally, other therapeutic and/or prophylactic ingredients, known and used in the art. The carrier(s) must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not harmful to the recipient thereof.

5 The pharmaceutical composition of the invention may be administered by any convenient route, which suits the desired therapy. Preferred routes of administration include oral administration, in particular in tablet, in capsule, in dragé, in powder, or in liquid form, and parenteral administration, in particular cutaneous, subcutaneous, intramuscular, or intravenous injection. The pharmaceutical
10 composition of the invention can be manufactured by any skilled person by use of standard methods and conventional techniques appropriate to the desired formulation. When desired, compositions adapted to give sustained release of the active ingredient may be employed.

Further details on techniques for formulation and administration may be
15 found in the latest edition of Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA).

The actual dosage depends on the nature and severity of the disease being treated, and is within the discretion of the physician, and may be varied by titration of the dosage to the particular circumstances of this invention to produce the desired
20 therapeutic effect. However, it is presently contemplated that pharmaceutical compositions containing of from about 0.1 to about 500 mg of active ingredient per individual dose, preferably of from about 1 to about 100 mg, most preferred of from about 1 to about 10 mg, are suitable for therapeutic treatments.

The active ingredient may be administered in one or several doses per day.
25 A satisfactory result can, in certain instances, be obtained at a dosage as low as 0.1 µg/kg i.v. and 1 µg/kg p.o. The upper limit of the dosage range is presently considered to be about 10 mg/kg i.v. and 100 mg/kg p.o. Preferred ranges are from about 0.1 µg/kg to about 10 mg/kg/day i.v., and from about 1 µg/kg to about 100 mg/kg/day p.o.

30 **Methods of Therapy**

In another aspect the invention provides a method for the treatment, prevention or alleviation of a disease or a disorder or a condition of a living animal body, including a human, which disease, disorder or condition is responsive to modulation of the AMPA receptor complex of the central nervous system, and which
35 method comprises administering to such a living animal body, including a human, in need thereof an effective amount of a benzothiazine derivative of the invention.

In a more preferred embodiment, the invention provides a method of treating a disease, disorder or condition selected from the group consisting of memory

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

14

and learning disorders, psychotic disorders, sexual dysfunction, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), multiple sclerosis (MS), intellectual impairment disorders, schizophrenia, depression, autism, Alzheimer's disease, learning deficit, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), memory loss, senile dementia, disorders or
 5 disease resulting from trauma, stroke, epilepsy, Alzheimer's disease, neurotoxic agents, aging, neurodegenerative disorder, alcohol intoxication, substance abuse, cardiac bypass surgery, and cerebral ischaemia.

It is at present contemplated that a suitable dosage of the active pharmaceutical ingredient (API) is within the range of from about 0.1 to about 1000 mg
 10 API per day, more preferred of from about 10 to about 500 mg API per day, most preferred of from about 30 to about 100 mg API per day, dependent, however, upon the exact mode of administration, the form in which it is administered, the indication considered, the subject and in particular the body weight of the subject involved, and further the preference and experience of the physician or veterinarian in charge.

15

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

The present invention is further illustrated by reference to the accompanying drawing, in which:

20 Fig. 1 shows the potentiation of the AMPA response by a test substance (● Cmp. 26; ■ Cmp. 27a; ▼ Cmp. 28; ○ Cmp. 30; □ Cmp. 31) expressed relative to the potentiation of the AMPA response induced by cyclothiazide (CT, 30 μ M);

Fig. 2 shows the electrophysiological response of Compound 21 (15 μ M);

Fig. 3 shows the electrophysiological response of Compound 22 (10 μ M);

25 Fig. 4 shows the electrophysiological response of Compound 23a (10, 30 and 100 μ M, respectively);

Fig. 5 shows the electrophysiological response of Compound 24 (10 μ M);

Fig. 6 shows the electrophysiological response of Compound 25 (10 μ M);

Fig. 7 shows the electrophysiological response of Compound 26 (3 μ M);

30 and

Fig. 8 shows the electrophysiological response of Compound 27a (0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 and 100 μ M, respectively).

EXAMPLES

35

The invention is further illustrated with reference to the following examples, which are not intended to be in any way limiting to the scope of the invention as claimed.

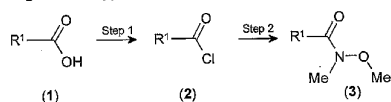
WO 03/031422

PCT/DK02/00654

15

Example 1

Formation of building blocks Type 3:



Scheme 1

5 **Step 1**

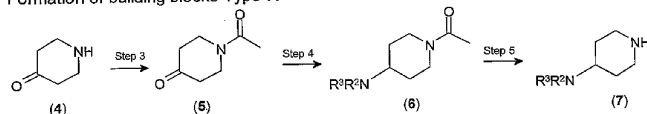
A stirred solution of the carboxylic acid **1** (200 mmol), SOCl_2 (16 ml, 220 mmol) and DMF (cat. amount) was refluxed for 2 hours. The product **2** was isolated by distillation.

10 **Step 2**

A stirred solution of K_2CO_3 (36 g, 260 mmol) in water (150 ml) at -5°C was added MeONHMe.HCl (14.6 g, 150 mmol) and *t*-butylmethyl ether (150 ml). The acid chloride **2** (200 mmol) was added to the vigorously stirred reaction mixture, such that the internal temperature did not exceed 0°C . The reaction mixture was then allowed to warm up to RT and left with vigorously stirring for 45 minutes. The organic phase was isolated and the aqueous phase extracted with Et_2O . The combined organic fractions were dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated to dryness. The product **3** was purified by distillation to give a yield of generally 65-75%.

20 **Example 2**

Formation of building blocks Type 7:



Scheme 2

Step 3

25 A suspension of 4-piperidone chloride monohydrate (**4**) (100 g, 650 mmol), Ac_2O (237 ml, 3250 mmol) and CHCl_3 (300 ml) was refluxed for 60 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness, poured onto cold (0°C) conc. NH_3 (aq., 500 ml) and stirred for 1 hour. The aqueous phase was extracted using CH_2Cl_2 (10x 150 ml) and the combined organic fractions dried (MgSO_4), filtered and evaporated to dryness to yield 83 g (90%) *N*-acetyl-4-piperidone (**5**).

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

16

Step 4

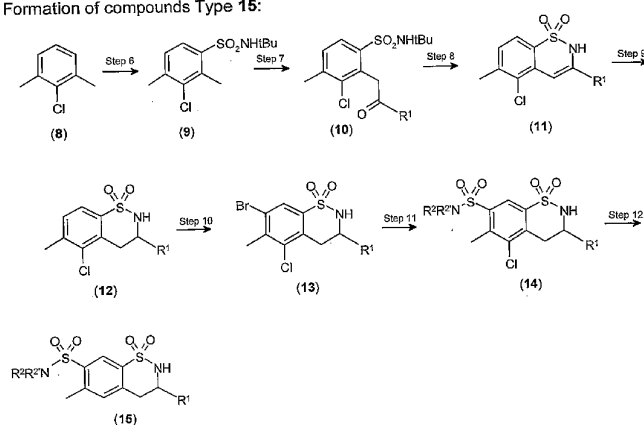
An amine or the hydrochloride thereof (1050 mmol) was dissolved in MeOH (200 ml) and pH adjusted to 8.0 using either conc. HCl (aq.) or 10 M NaOH (aq.) respectively. A solution of **5** (24.7 g, 175 mmol) in MeOH (150 ml) was added, followed by NaBH₃CN (7.9 g, 125 mmol) and pH adjusted to 8.0. The mixture was left with stirring at RT overnight. A scrubber containing 4 M NaOH (aq.) was connected to the reaction setup and pH of the reaction mixture was carefully adjusted to 1.5 using conc. HCl (aq.). The reaction mixture was stirred for 2 hours, while keeping pH at 1.5. The reaction mixture was evaporated to a thick suspension and then added water (100 ml). The aqueous phase was washed with CH₂Cl₂ (3x 50 ml), pH adjusted to 11 using 10 M NaOH and then extracted using CH₂Cl₂ (8x 125 ml). The combined organic fractions were dried (MgSO₄), filtered and evaporated to dryness to yield **6** in 60-70% yield.

Step 5

A stirred mixture of **6** (111 mmol) in water (21 ml) was added conc. HCl (21 ml) dropwise. The mixture was heated to 60°C overnight, evaporated to dryness, added 99% EtOH and the product, as the dihydrochloride of **7**, was isolated by filtration. A general yield of 70-80% was obtained.

Example 3

Formation of compounds Type 15:



Scheme 3

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

17

Step 6

A solution of 2-chloro-*m*-xylene (27 ml, 200 mmol) in CHCl_3 (40 ml) at 0°C was added HSO_3Cl (40 ml, 600 mmol) such that the internal temperature did not exceed 5°C. The reaction mixture was allowed to warm up to RT and left with stirring.

5 When the gas evolution ceased, the reaction mixture was stirred for another 2 hours and then carefully poured onto ice. The aqueous phase was extracted using EtOAc (2x 100 ml) and the combined organic fractions washed with water (100 ml), dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated to dryness. The oil obtained, was dissolved in *t*-butylmethyl ether (50 ml) and added to a solution of K_2CO_3 (50 g), water (200 ml), *t*-

10 BuNH_2 (47 ml, 500 mmol) and *t*-butylmethyl ether (50 ml). The mixture was stirred vigorously for 1 hours and the organic solvent removed by evaporation. The precipitate formed, was isolated by filtration and recrystallized from MeOH/water to yield 38.1 g (69%) yield of **9**.

15 Step 7

A solution of *s*-BuLi (1.3 M in cyclohexane, 92 ml, 120 mmol) was slowly added to a solution of **9** (15.2 g, 55 mmol) and TMEDA (17 ml, 110 mmol) in anhydrous THF (150 ml) at -40°C. The dark red solution was stirred for 40 minutes at -5°C and then added **3** (60 mmol). The cooling bath was removed and the reaction

20 mixture left with stirring for 2 hours at RT. The reaction was quenched using sat. NH_4Cl (aq., 100 ml) and the mixture extracted using EtOAc (3x 100 ml). The combined organic fractions were washed with 0.5 M HCl (aq., 100 ml), dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated to dryness. The oil obtained, was dissolved in MeOH (150 ml) and heated to reflux. Water was added until the solution became cloudy. The mixture was

25 left for cooling, put on an ice bath, and the product **10** was isolated by filtration. A general yield of 60-70% was obtained.

Step 8

A solution of **10** (82 mmol) in trifluoroacetic acid (80 ml) was stirred at RT for

30 2 hours. The reaction mixture was added water (500 ml) and the product **11** isolated by filtration in quantitative yield.

Step 9

A solution of **11** (50 mmol) in trifluoroacetic acid (100 ml) was added Et_3SiH

35 (9.6 ml, 60 mmol) and the mixture was left with stirring for 1 hour at RT. The reaction mixture was evaporated to dryness, added 10% Na_2CO_3 (aq., 50 ml) and extracted using EtOAc (3x 150 ml). The combined organic fractions were dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated to dryness. The oil obtained, was dissolved in a minimum of MeOH and heated to reflux. Water was added until the solution became cloudy. The mixture

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

18

was left for cooling, put on an ice bath and the product **12** was isolated by filtration. A general yield of 80-90% was obtained.

Steps 8, 9

5 Step 8 and 9 may also be performed as a one-pot reaction.

Step 10

10 A stirred solution of **12** (20 mmol) in trifluoroacetic acid (15 ml) and H₂SO₄ (1.5 ml) was added NBS (3.6 g, 20 mmol) in small portions over 1 hour. The reaction mixture was stirred for 3.5 hours and then added small portions of NBS (overall 4.8 g, 28.8 mmol was added) until GCMS indicated complete transformation of **12**. The reaction mixture was poured into water, and the crude product isolated by filtration. The crude product was recrystallized from MeOH (100 ml) to yield **13** in a general yield of 65-75%.

15

Steps 8, 9, 10

Step 8, 9 and 10 may also be performed as a one-pot reaction.

Step 11

20 A solution of *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 11.2 ml, 28 mmol) was slowly added to a stirred solution of **13** (13.2 mmol) in anhydrous THF (100 ml) at -78°C, such that the internal temperature did not exceed -65°C. The reaction mixture was stirred at -78°C for 15 minutes, and then slowly added a sat. solution of SO₂ (g) in anhydrous THF (25 ml). Alternatively, SO₂ (g) was bubbled through the reaction mixture. The
25 reaction mixture was stirred at -78°C for 30 minutes, and then added SO₂Cl₂ (2.25 ml, 28 mmol). The cooling bath was removed, and the reaction mixture allowed to warm up and left with stirring at RT for 1.5 hours. The reaction mixture was poured into a solution of K₂CO₃ (50 g), water (200 ml), *t*-butylmethyl ether (50 ml) and the appropriate amine (100 mmol). The mixture was stirred vigorously for 1.5 hours and
30 the organic solvent removed by evaporation. The precipitate formed, was filtered off, washed with water, and and reprecipitated from MeCN/water to yield **14** in a general yield of 30-50%.

Step 12

35 A suspension of **14** (4.2 mmol) and 10% Pd/C (cat.) in 96% EtOH (200 ml) and THF (50 ml) was hydrogenated at 1 atm. for 18 hours. The reaction mixture was filtered through celite and the filtrate evaporated to dryness. The crude product was reprecipitated from MeCN/water to yield **15** in 75-90% yield.

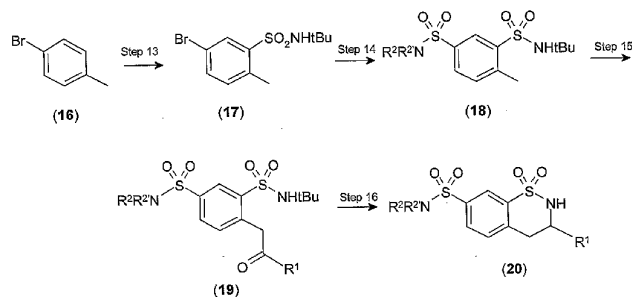
WO 03/031422

PCT/DK02/00654

19

Formation of salts

When product **15** contained an aliphatic amine moiety, the hydrochloride was prepared by gently heating a solution of **15** (2.2 mmol) in 3 M HCl in 99% EtOH (20 ml). The mixture was cooled to RT, put on ice, and the hydrochloride of **15**,
 5 isolated by filtration. A general yield of 75-90% was obtained.

Example 4Formation of compounds Type **20**:

Scheme 4

10

Step 13

A solution of 4-bromotoluene (**16**) (102 g, 600 mmol) in $CHCl_3$ (250 ml) at $0^\circ C$ was added HSO_3Cl (134 ml, 2000 mmol) such that the internal temperature did not
 15 exceed $5^\circ C$. The reaction mixture was allowed to warm up to RT and left with stirring. When the gas evolution ceased, the reaction mixture was stirred for another 2 hours and then carefully poured onto ice (300 g). The organic phase was isolated, and the
 20 aqueous phase was extracted using CH_2Cl_2 (2x 250 ml). The combined organic fractions were washed with water (100 ml), dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated to dryness. The oil obtained, was dissolved in THF (150 ml) and added to a solution of
 25 K_2CO_3 (138 g), water (300 ml), $t-BuNH_2$ (86 ml, 800 mmol) and THF (150 ml). The mixture was stirred vigorously over night, and the organic solvent removed by evaporation. The precipitate formed, was isolated by filtration and washed with water to yield 99.8 g (54%) of **17**.

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

20

Step 14

A solution of *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 19 ml, 47.5 mmol) was slowly added to a stirred solution of **17** (20 mmol) in anhydrous THF (100 ml) at -78°C, such that the internal temperature did not exceed -70°C. The reaction mixture was stirred at -78°C for 20 minutes. The reaction was quenched with SO₂ (g), which was bubbled through the reaction mixture. The reaction mixture was stirred at -78°C for 30 minutes, and then added SO₂Cl₂ (3.3 ml, 40 mmol). The cooling bath was removed, and the reaction mixture allowed to warm up and left with stirring at RT for 1.5 hours. The reaction mixture was poured into a solution of the appropriate amine (300 mmol) in anhydrous THF (150 ml) to yield a yellow suspension. The suspension was stirred for 1 hour at RT, and the volume reduced to half size by evaporation. The suspension was added water (100 ml) and 4 M HCl (30 ml) and then extracted using EtOAc (4x 100mL). The combined organic fractions were washed with NaHCO₃ (100 ml), dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated to dryness. The isolated oil was precipitated from MeOH/water to yield **18** in 30-50% yield as a white solid.

Step 14

Alternatively, to pouring the reaction mixture into a solution of the appropriate amine, the reaction of the sulfonylchloride into the sulfonamide may be conducted similarly to the method described for step 11, *i.e.* using K₂CO₃, water, *t*-butylmethyl ether and the appropriate amine.

Step 15

A solution of *s*-BuLi (1.3 M in cyclohexane, 16.6 ml, 21.5 mmol) was slowly added to a solution of **18** (3.6 g, 10.8 mmol) and TMEDA (3.3 ml, 21.6 mmol) in anhydrous THF (36 ml) at -25°C. The solution was stirred for 1 hour at -10°C and then added **3** (12.6 mmol). The cooling bath was removed and the reaction mixture left with stirring for 2 hours at RT. The reaction was quenched by addition of sat. NH₄Cl (aq., 10 ml) and water (10 ml), and the mixture extracted using EtOAc (3x 60 ml). The combined organic fractions were washed with sat. NaHCO₃ (aq., 50 ml), dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated to dryness to yield the product **19** in 70-90% yield.

Step 16

A solution of **19** (10.7 mmol) in trifluoroacetic acid (33 ml) was stirred at RT over night. The reaction mixture was added Et₃SiH (1.72 ml, 10.7 mmol) and stirred for another 1 hour. The reaction mixture was added 10% Na₂CO₃ (aq., 65 ml) and water (150 ml), and the precipitate formed, was isolated by filtration. The crude product was reprecipitated from MeCN/water to yield **20** in a general yield of 30-60%.

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

21

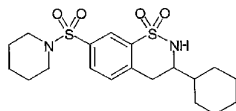
Formation of salts

When product **20** contained an aliphatic amine moiety, the hydrochloride was prepared by gently heating a solution of **20** in a minimum of 3 M HCl in 99% EtOH. The mixture was cooled to RT, put on ice and the hydrochloride of **20**, isolated by filtration. A general yield of 70-90% was obtained.

Example 5

(3*RS*)-3-Cyclohexyl-7-(piperidine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide (Compound 21)

Using the general method the title compound was obtained.



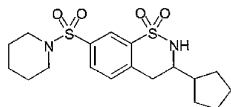
M.p.: 200-201°C

MS (FAB+): 413 (M+1)

Example 6

(3*RS*)-3-Cyclopentyl-7-(piperidine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide (Compound 22)

Using the general method the title compound was obtained.



M.p.: 211-213°C

MS (FAB+): 399 (M+1)

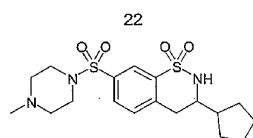
Example 7a

(3*RS*)-3-Cyclopentyl-7-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide (Compound 23a)

Using the general method the title compound was obtained.

WO 03/031422

PCT/DK02/00654



M.p.: 223-225°C

MS (FAB+): 414 (M+1)

5 Example 7b

(3*RS*)-3-Cyclopentyl-7-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide, hydrochloride (Compound 23b)

Using the general method the title compound was obtained.

M.p.: 234-236°C.

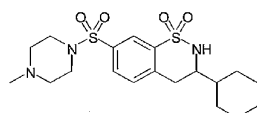
10

Example 8

(3*RS*)-3-Cyclohexyl-7-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide (Compound 24)

Using the general method the title compound was obtained.

15



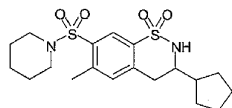
M.p.: 221-224°C

MS (FAB+): 428 (M+1)

20 Example 9

(3*RS*)-3-Cyclopentyl-6-methyl-7-(piperidine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide (Compound 25)

Using the general method the title compound was obtained.



25

M.p.: 178-180°C

MS (FAB+): 413 (M+1)

WO 03/031422

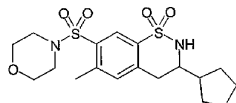
PCT/DK02/00654

23

Example 10

(3RS)-3-Cyclopentyl-6-methyl-7-(morpholine-4-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide (Compound 26)

5 Using the general method the title compound was obtained.



M.p.: 213-216°C

MS (FAB+): 415 (M+1)

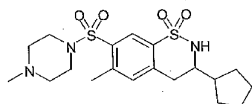
10

Example 11a

(3RS)-3-Cyclopentyl-6-methyl-7-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide (Compound 27a)

Using the general method the title compound was obtained.

15



M.p.: 101-103°C

MS (FAB+): 428 (M+1)

Example 11b

(3RS)-3-Cyclopentyl-6-methyl-7-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide, hydrochloride (Compound 27b)

Using the general method the title compound was obtained.

M.p.: 251°C (dec.)

25

Example 12

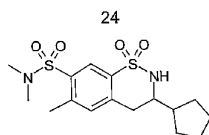
(3RS)-3-Cyclopentyl-6-methyl-7-(N,N-dimethylamine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide (Compound 28)

Using the general method the title compound was obtained.

30

WO 03/031422

PCT/DK02/00654



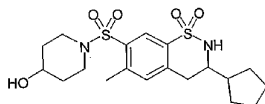
M.p.: 182-185°C

MS (FAB+): 373 (M+1)

5 Example 13

(3RS)-3-Cyclopentyl-6-methyl-7-(4-hydroxypiperidine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide (Compound 29)

Using the general method the title compound was obtained.



10

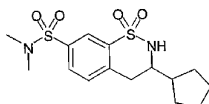
M.p.: 120-140°C

MS (FAB+): 429 (M+1)

Example 14

15 (3RS)-3-Cyclopentyl-7-(N,N-dimethylamine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide (Compound 30)

Using the general method the title compound was obtained.



20

M.p.: 203°C (dec.)

MS (FAB+): 359 (M+1)

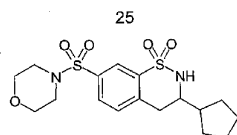
Example 15

25 (3RS)-3-Cyclopentyl-7-(morpholine-4-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide (Compound 31)

Using the general method the title compound was obtained.

WO 03/031422

PCT/DK02/00654



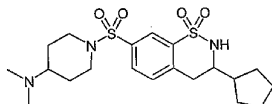
M.p.: 186-196°C (dec.)

MS (FAB+): 401 (M+1)

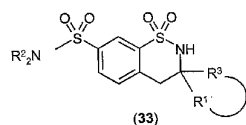
5 Example 16

[1-(3-Cyclopentyl-1,1-dioxo-2,3,4-tetrahydro-1λ⁶-benzof[1,2]thiazine-7-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-dimethyl-amine (Compound 32)

Using the general method the title compound was obtained.



10

Example 17**Spirocyclic compounds (Compounds 33a-l)**

15

Compounds of type 33, wherein a spirocyclic ring is present, is prepared using a cyclic ketone in Step 7 (Scheme 3) or Step 15 (Scheme 4). The thus generated intermediary alcohol is ring closed to yield compounds type 33 by treatment with acid such as H₂SO₄, by use of other dehydrating conditions such as e.g. Mitsunobu conditions, or by use of P₂O₅ or polyphosphoric acid. Alternatively, the ring closure is performed transforming the alcohol into the chloride, bromide or tosylate by treatment with SO₂Cl₂, SO₂Br₂ (or Ph₃P/Br₂, NEt₃) or TsCl, respectively, followed by heating, e.g. in the presence of a base like triethylamine.

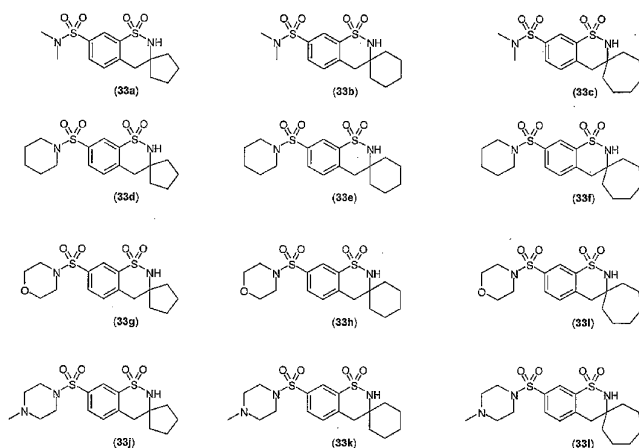
Using this method the following compounds are prepared:

25

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

26

**Example 18****AMPA Induced GABA Release**

- 5 In this example the potentiation of AMPA induced [^{3} H]GABA release from cultured cortical neurons was examined.
- [^{3} H]GABA Release: Cerebral cortices of 15-16 day-old NMRI mouse embryos are chopped in 0.4×0.4 mm cubes and the tissue is dissociated by mild trypsinization (0.1% (wt/vol) trypsin, 37°C, 10 minutes). Subsequently the cell suspension (3 ml/ml) is inoculated into poly-L-lysine-coated 30 mm Petri dishes (3 ml/dish) containing a slightly modified DMEM (24.5 mM KCl) supplemented with p-aminobenzoate (7 μ M), insulin (100 mU/L) and 10% (vol/vol) horse serum. Cells are maintained in culture for 5-7 days with the addition of the antimitotic agent cytosine arbinoside (5 μ M) from day 2 in vitro to prevent glial proliferation.
- 15 Release experiments are performed using the model described by Drejer *et al.* (Drejer *et al.* *Life Sci.* 1986 **38** 2077). Cerebral cortex neurons cultured in Petri dishes (30 mm) are added 100 mM γ -vinyl-GABA one hour before the experiment in order to inhibit degradation of GABA in the neurons. 30 min before the experiment 5 μ Ci ^{3} H-GABA is added to each culture. After this preloading period the cell monolayer
- 20 at the bottom of the dish is covered with a piece of nylon mesh to protect the cells against mechanical damage and to facilitate dispersion of medium over the cell layer.

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

27

The preloading medium is removed and the Petri dishes are placed in a superfusion system consisting of a peristaltic pump continuously delivering thermostated 37°C superfusion medium (HEPES buffered saline (HBS): 10 mM HEPES, 135 mM NaCl, 5 mM KCl, 0.6 mM MgSO₄, 1.0 mM CaCl₂ and 6 mM D-glucose; pH 7.4) from a reservoir to the top of the slightly tilted Petri dish. The medium is continuously collected from the lower part of the dish and delivered to a fraction collector. Initially, the cells are superfused with HBS for 30 min (flow rate 2 ml/min). Then cells are stimulated for 30 sec every 4 min by changing the superfusion medium from HBS to a corresponding medium containing 5 μ M AMPA in the absence or presence of modulators. The induced release of ³H-GABA (cpm) is corrected for the mean basal release (cpm) before and after the stimulation and used for calculation of the test value.

The results of these experiments are presented in Fig. 1.

The potentiation of the AMPA response by a test substance is expressed relative to the potentiation of the AMPA response induced by cyclothiazide (30 μ M).

15

Example 19

Electrophysiological Patch Clamp Experiments

Experiments were performed in voltage clamp using conventional whole cell patch clamp methods (see Hamill O P, Marty A, Neher E, Sakmann B & Sigworth F J: Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches; *Pflügers Arch.* 1981 **39** 85-100), essentially as described Mathiesen et al. (Mathiesen C, Varming T & Jensen L H: In vivo and in vitro evaluation of AMPA receptor antagonists in rat hippocampal neurones and cultured mouse cortical neurones; *Eur. J. Pharmacol.* 1998 **353** 159-167).

The following salt solutions were used (mM): NaCl (140), KCl (4), CaCl₂ (2), MgCl₂ (1), Sucrose (30; Available from Fluka Chemie, Buchs, Switzerland), Tetrodotoxin (0.0003; Available from Alomone Labs, Jerusalem, Israel), Bicuculline Methiodide (0.005; Available from RBI, MA, USA) and HEPES (10, pH 7.4).

Intracellular solution (mM): CsCl (120), CsF (20), MgCl₂ (2), EGTA (10), ATP (4), HEPES (10, pH = 7.2).

Cell cultures: Mouse neocortical neurons were cultured essentially as described by Drejer et al. (Drejer J, Honoré T & Schousboe A: Excitatory amino acid-induced release of ³H-GABA from cultured mouse cerebral cortex interneurons; *J. Neurosci.* 1987 **7** 2910-2916).

Briefly, the forebrains from embryonic (E17) NMRI mice were removed under sterile conditions. Pregnant (9 days) NMRI mice were obtained from Bomholtgaard Breeding and Research Center, Ry, Denmark. The tissue was chopped in 0.4 mm cubes and the triturated with trypsin (12.5 μ g/ml) and DNase (2.5 μ g/ml), 15

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

28

minutes, 37°C. The cells were suspended at a concentration of 1×10^6 cells/ml in a slightly modified DMEM containing horse serum (10% (v/v)), penicillin (333 U/ml), paraaminobenzoic acid ($1 \mu\text{g}/\text{ml}$), L-glutamine (0.5 mM), insulin (0.08 U/ml) and KCl (23.8 mM). Horse serum, N_2 supplement and culture media were purchased from Life Technologies (GIBCO), Roskilde, Denmark.

The cell suspension was subsequently inoculated into poly-L-lysine coated 35 mm Petri dishes (2 ml/dish). Glass coverslips (3.5 mm) were placed in the dishes before coating. After 24 hours in culture, the medium was replaced by freshly made medium containing 1 % N_2 supplement instead of serum.

The cells were kept in culture for 7-14 days at 37°C (5% CO_2 / 95% O_2) before experiments were carried out.

Electronics, programs and data acquisition: The amplifier used was the EPC-9 (HEKA-electronics, Lambrecht, Germany) run by a Power Macintosh G3 computer via an ITC-16 interface. Experimental conditions were set with the Pulse-15 software accompanying the amplifier. Data were low pass filtered and sampled directly to hard-disk at a rate of 3 times the cut-off frequency.

Pipettes and electrodes: Pipettes were pulled from borosilicate glass (Modulohm, Copenhagen, Denmark) using a horizontal electrode puller (Zeitz-Instrumente, Augsburg, Germany). The pipette resistances were 1.7 - 2.4 M Ω in the 20 salt solutions used in these experiments. The pipette electrode was a chloridized silver wire, and the reference was a silverchloride pellet electrode (In Vivo Metric, Healdsburg, USA) fixed to the experimental chamber. The electrodes were zeroed with the open pipette in the bath just prior to sealing.

Experimental procedure: Coverslips were transferred to a 15 μl 25 experimental chamber mounted on the stage of an inverted microscope (IMT-2, Olympus) supplied with Nomarski optics. The neurons were continuously superfused with extracellular saline at a rate of 2.5 ml/min. After giga-seal formation (1-5 G Ω , success-rate $\approx 90\%$) the whole cell configuration was attained by suction.

The cells were held at a holding voltage of -60 mV, and at the start of each 30 experiment the current was continuously measured for at least 30 seconds to ensure a stable leak current.

AMPA-containing solutions were delivered to the chamber through a custom-made gravity-driven flowpipe, the tip of which was placed approximately 50 μm from the cell. Application was triggered when the tubing connected to the flow pipe 35 were compressed by a valve controlled by the Pulse-software. AMPA (30 μM) was applied for 1 second every 45 seconds.

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

29

After obtainment of responses of repeatable amplitude, the compound to be tested was included in both the chamber and in the AMPA-containing solution. The compound was present until responses of a new repeatable was obtained.

The sample interval in all experiments was 310 μ second.

- 5 All experiments were performed at room temperature (20-25 °C).
Unless otherwise specified, the reagents are from Sigma, USA.

Results

- The results of these experiments are presented in Figs. 2-8 below.
- 10 Compound 21, Compound 22, Compound 23a, Compound 24, Compound 25, Compound 26 and Compound 27a all potentiate the current induced by application of 30 μ M AMPA (thin horizontal lines).

- It is seen that the potentiation in every case is reversible. The effect of the compounds is concentration-dependent, as exemplified for Compound 23a and
- 15 Compound 27a. In the experiment with Compound 27a, the effect was compared to the effect of 100 μ M Cyclothiazide. In all experiments, the time between AMPA stimulations was 45 seconds.

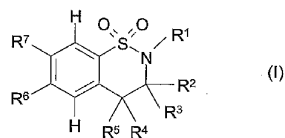
WO 03/031422

PCT/DK02/00654

30

CLAIMS

1. A benzothiazine derivative of Formula I



any of its enantiomers or any mixture of its enantiomers,
or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
wherein

R¹ represents hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl or heteroaryl; and

R² and R³, independently of each another, represent hydrogen, alkyl other than t-butyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, and/or a saturated or partially saturated mono- or bi-cyclic heterocyclic ring; or

R² and R³, together with the carbon atom to which they are attached, form a saturated or partially saturated monocyclic (spiro) carbocyclic ring; or

R² and/or R³, together with R⁴ and/or R⁵, form a saturated or partially saturated monocyclic carbocyclic ring; and

R⁴ and R⁵, independently of each another, represent hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, and/or a saturated or partially saturated mono- or bi-cyclic heterocyclic ring; or

R⁴ and R⁵, together with the carbon atom to which they are attached, form a saturated or partially saturated monocyclic carbocyclic (spiro) ring; or

R⁴ and R⁵, together with R² and/or R³, form a saturated monocyclic carbocyclic ring; and

R⁶ represents hydrogen, halogen, alkyl, cycloalkyl, haloalkyl or alkoxy; and

R⁷ represents hydrogen, alkyl, cycloalkyl, hydroxyalkyl, alkenyl, alkynyl or halogen, or a group of the formula

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

31

$-R^{10}-NR^9R^8$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-SR^8$, $-R^{10}-S(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-S(=O)R^8$,
 $-R^{10}-S(=O)_2R^8$, $-R^{10}-S(=O)_2OR^8$, $-R^{10}-S(=O)_2NR^9R^8$, $-R^{10}-NR^9S(=O)_2R^8$,
 $-R^{10}-NR^{11}S(=O)_2NR^9R^8$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-C(=NR^9)R^8$, $-R^{10}-C(=NNR^9)R^8$,
 $-R^{10}-C(=NOR^9)R^8$, $-R^{10}-C(=O)R^8$, $-R^{10}-C(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-C(=S)R^8$,
 $-R^{10}-C(=O)OR^8$, $-R^{10}-C(=S)OR^8$, $-R^{10}-C(=O)SR^8$, $-R^{10}-C(=S)SR^8$,
 $-R^{10}-C(=O)NR^9(OR^8)$, $-R^{10}-C(=S)NR^9(OR^8)$, $-R^{10}-C(=O)NR^9(SR^8)$,
 $-R^{10}-C(=S)NR^9(SR^8)$, $-R^{10}-CH(CN)_2$, $-R^{10}-C(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-NR^9C(=O)R^8$,
 $-R^{10}-NR^{11}C(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-C(=S)NR^9R^8$, $-R^{10}-CH[C(=O)R^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=S)R^8]_2$,
 $-R^{10}-CH[C(=O)OR^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=S)OR^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=O)SR^8]_2$,
 $-R^{10}-CH[C(=S)SR^8]_2$, or $-R^{10}-CH[C(=S)NR^9R^8]_2$; wherein

R^8 , R^9 and R^{11} , independently of each another, represent hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, alkoxy, hydroxy, aryl or heteroaryl, which aryl or heteroaryl may optionally be substituted one or more times with alkyl, cycloalkyl, alkoxy, halogen, hydroxy, amino, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or nitro; or

R^8 and R^9 , together with the atoms to which they are bound, form a heterocyclic ring, which heterocyclic ring may optionally be substituted one or more times with alkyl, cycloalkyl, alkoxy, halogen, hydroxy, amino, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or nitro, and R^{11} is as defined above; and

R^{10} is absent or represents a linker selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl; or

R^7 represents a mono- or polycyclic carbocyclic or heterocyclic group, which carbocyclic or heterocyclic group may optionally be substituted one or more times with substituents selected from alkyl, cycloalkyl, hydroxyalkyl, alkenyl, alkynyl or halogen, or a group of the formula

$-R^{10}-NR^9R^8$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-SR^8$, $-R^{10}-S(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-S(=O)R^8$,
 $-R^{10}-S(=O)_2R^8$, $-R^{10}-S(=O)_2OR^8$, $-R^{10}-S(=O)_2NR^9R^8$, $-R^{10}-NR^9S(=O)_2R^8$,
 $-R^{10}-NR^{11}S(=O)_2NR^9R^8$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-C(=NR^9)R^8$, $-R^{10}-C(=NNR^9)R^8$,
 $-R^{10}-C(=NOR^9)R^8$, $-R^{10}-C(=O)R^8$, $-R^{10}-C(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-C(=S)R^8$,
 $-R^{10}-C(=O)OR^8$, $-R^{10}-C(=S)OR^8$, $-R^{10}-C(=O)SR^8$, $-R^{10}-C(=S)SR^8$,
 $-R^{10}-C(=O)NR^9(OR^8)$, $-R^{10}-C(=S)NR^9(OR^8)$, $-R^{10}-C(=O)NR^9(SR^8)$,
 $-R^{10}-C(=S)NR^9(SR^8)$, $-R^{10}-CH(CN)_2$, $-R^{10}-C(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-NR^9C(=O)R^8$,
 $-R^{10}-NR^{11}C(=O)NR^9R^8$, $-R^{10}-C(=S)NR^9R^8$, $-R^{10}-CH[C(=O)R^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=S)R^8]_2$,
 $-R^{10}-CH[C(=O)OR^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=S)OR^8]_2$, $-R^{10}-CH[C(=O)SR^8]_2$,
 $-R^{10}-CH[C(=S)SR^8]_2$, or $-R^{10}-CH[C(=S)NR^9R^8]_2$; wherein

R^8 , R^9 and R^{11} , independently of each another, represent hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, alkoxy, hydroxy, aryl or heteroaryl, which aryl or heteroaryl may optionally be substituted one or more times with alkyl,

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

32

- cycloalkyl, alkoxy, halogen, hydroxy, amino, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or nitro; or
 R^8 and R^9 , together with the atoms to which they are bound, form a heterocyclic ring, which heterocyclic ring may optionally be substituted one or more times with alkyl, cycloalkyl, alkoxy, halogen, hydroxy, amino, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or nitro, and R^{11} is as defined above; and R^{10} is absent or represents a linker selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl.
- 5 2. The benzothiazine derivative of claim 1, wherein R^1 represents hydrogen, alkyl or cycloalkyl.
 3. The benzothiazine derivative of claim 1, wherein R^1 represents hydrogen.
 - 15 4. The benzothiazine derivative of any of claims 1-3, wherein R^2 or R^3 represent hydrogen, and the other of R^2 and R^3 represent alkyl other than t-butyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, and/or a saturated or partially saturated mono- or bi-cyclic heterocyclic ring.
 - 20 5. The benzothiazine derivative of claim 4, wherein R^2 or R^3 represent cycloalkyl or cycloalkenyl; and the other of R^2 and R^3 represent hydrogen or alkyl.
 - 25 6. The benzothiazine derivative of claim 5, wherein R^2 or R^3 represent cycloalkyl; and the other of R^2 and R^3 represent hydrogen.
 7. The benzothiazine derivative of any of claims 1-3, wherein R^2 and R^3 together with the carbon atom to which they are attached form a carbocyclic, saturated (spiro) ring, holding of from 5 to 7 carbon atoms.
 - 30 8. The benzothiazine derivative of any of claims 1-3, wherein R^2 or R^3 , or R^4 or R^5 , respectively, represent a saturated mono- or bi-cyclic heterocyclic ring having N, O and/or S as heteroatom; and the other of R^2 and R^3 , or R^4 and R^5 , respectively, represent hydrogen, alkyl or cycloalkyl.
 - 35

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

33

9. The benzothiazine derivative of claim 8, wherein
 R^2 or R^3 , or R^4 or R^5 , respectively, represent pyrrolidinyl, pyrazolidinyl,
imidazolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl or piperazinyl; and
the other of R^2 and R^3 , or R^4 and R^5 , respectively, represent hydrogen or alkyl.
10. The benzothiazine derivative of any of claims 1-7, wherein
 R^4 and R^5 both represent hydrogen.
11. The benzothiazine derivative of any of claims 1-10, wherein
 R^6 represents hydrogen or alkyl.
12. The benzothiazine derivative of any of claims 1-11, wherein
 R^7 represents $-R^{10}-S(=O)_2R^8$, $-R^{10}-S(=O)_2OR^8$, $-R^{10}-S(=O)_2NR^9R^8$, or
 $-R^{10}-NR^9S(=O)_2R^8$; wherein
 R^8 represents hydrogen or alkyl; and
 R^9 represents hydrogen or alkyl; or
 R^8 and R^9 together with the nitrogen and/or sulphur atoms to which they are
bound, form a pyrrolidine-, a piperidine-, a piperazine-, a homopiperazine-,
or a morpholine ring, which heterocyclic ring is optionally substituted with
alkyl or hydroxy; and
 R^{10} is absent or represents alkyl.
13. The benzothiazine derivative of claim 12, wherein R^7 represents
an N,N-dimethylamine-1-sulfonyl group;
a piperidine-1-sulfonyl group;
a 4-methyl-piperazine-1-sulfonyl group;
a morpholine-4-sulfonyl group; or
a 4-hydroxypiperidine-1-sulfonyl group.
14. The benzothiazine derivative of claim 1, which is
(3*RS*)-3-Cyclohexyl-7-(piperidine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-
benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide;
(3*RS*)-3-Cyclopentyl-7-(piperidine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-
benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide;
(3*RS*)-3-Cyclopentyl-7-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-
benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide;
(3*RS*)-3-Cyclohexyl-7-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-
benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide;

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

34

- (3RS)-3-Cyclopentyl-6-methyl-7-(piperidine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide;
 (3RS)-3-Cyclopentyl-6-methyl-7-(morpholine-4-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide;
 5 (3RS)-3-Cyclopentyl-6-methyl-7-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide;
 (3RS)-3-Cyclopentyl-6-methyl-7-(*N,N*-dimethylamine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide;
 10 (3RS)-3-Cyclopentyl-6-methyl-7-(4-hydroxypiperidine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide;
 (3RS)-3-Cyclopentyl-7-(*N,N*-dimethylamine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide;
 (3RS)-3-Cyclopentyl-7-(morpholine-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxide; or
 15 [1-(3-Cyclopentyl-1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1 λ^8 -benzo[e][1,2]thiazine-7-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-dimethyl-amine;
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
15. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a
 20 benzothiazine derivative of any of claims 1-14, or a pharmaceutically acceptable addition salt thereof, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.
16. The pharmaceutical composition of claim 15, for the treatment, prevention or
 25 alleviation of a disease or a disorder or a condition that is responsive to modulation of the AMPA receptor complex of the central nervous system.
17. Use of a benzothiazine derivative of any of claims 1-14, or a pharmaceutically
 30 acceptable addition salt thereof, for the manufacture of a pharmaceutical composition for the treatment, prevention or alleviation of a disease or a disorder or a condition of a mammal, including a human, which disease, disorder or condition is responsive to modulation of the AMPA receptor complex of the central nervous system.
- 35 18. The use according to claim 17, wherein the disease, disorder or condition is selected from the group consisting of memory and learning disorders, psychotic disorders, sexual dysfunction, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), multiple sclerosis (MS), intellectual impairment disorders, schizophrenia, depression,

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

35

- autism, Alzheimer's disease, learning deficit, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), memory loss, senile dementia, disorders or disease resulting from trauma, stroke, epilepsy, Alzheimer's disease, neurotoxic agents, aging, neurodegenerative disorder, alcohol intoxication, substance abuse, cardiac bypass surgery, and cerebral ischaemia.
- 5
19. A method of treatment, prevention or alleviation of a disease or a disorder or a condition of a living animal body, including a human, which disorder, disease or condition is responsive to modulation of the AMPA receptor complex of the central nervous system, comprising the step of administering to such a living animal body, including a human, in need thereof a therapeutically effective amount of a benzothiazine derivative of any of claims 1-14.
- 10
20. The method according to claim 19, wherein the disease, disorder or condition is selected from the group consisting of memory and learning disorders, psychotic disorders, sexual dysfunction, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), multiple sclerosis (MS), intellectual impairment disorders, schizophrenia, depression, autism, Alzheimer's disease, learning deficit, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), memory loss, senile dementia, disorders or disease resulting from trauma, stroke, epilepsy, Alzheimer's disease, neurotoxic agents, aging, neurodegenerative disorder, alcohol intoxication, substance abuse, cardiac bypass surgery, and cerebral ischaemia.
- 15
- 20

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

1/8

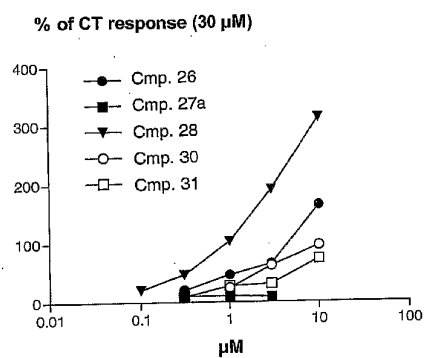


Fig. 1

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

2/8

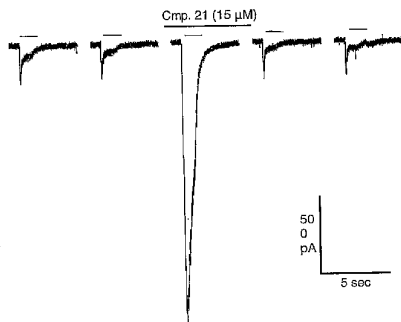


Fig. 2

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

3/8

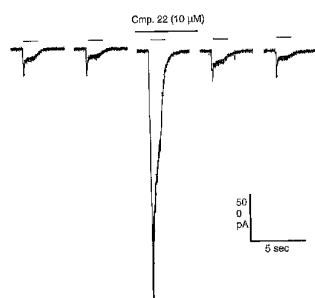


Fig. 3

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

4/8

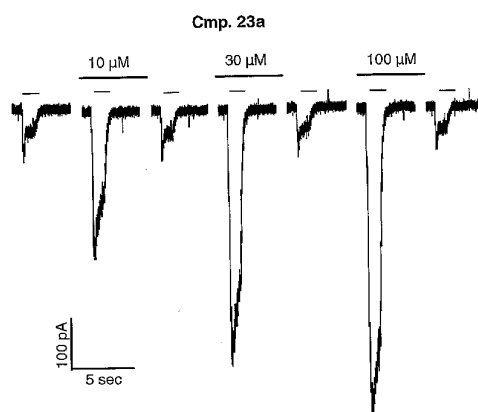


Fig. 4

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

5/8

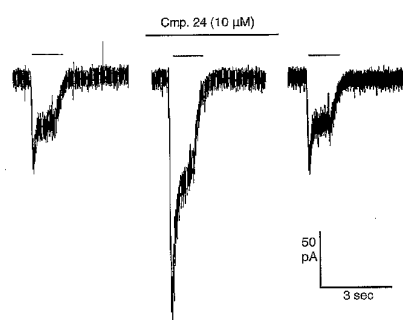


Fig. 5

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

6/8

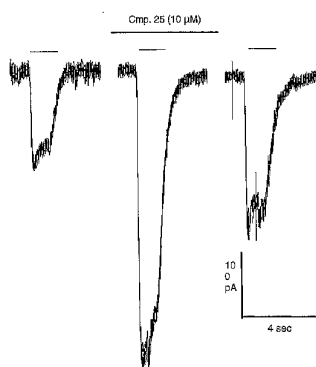


Fig. 6

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

7/8

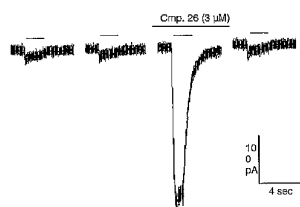


Fig. 7

WO 03/031422

PCT/DK02/00654

8/8

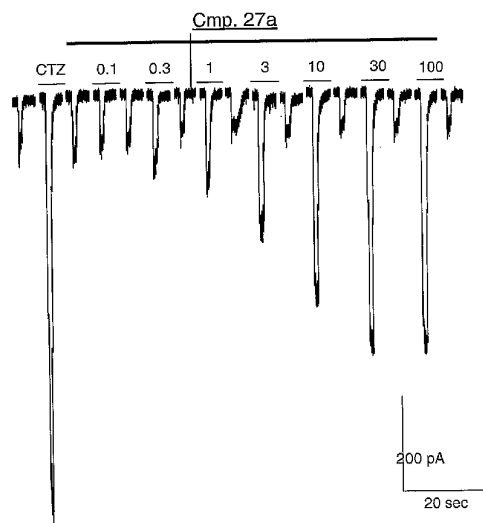


Fig. 8

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/DK 02/00654
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D279/02 C07D417/12 A61K31/5415 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 42456 A (GOULIAEV ALEX HAAHR; NIELSEN ELSEBET OESTERGAARD (DK); LARSEN MOGE) 26 August 1999 (1999-08-26) the whole document	1-20
X	FR 3 136 M (MERCK & CO., INC.) 15 February 1965 (1965-02-15) the whole document	1-16
X	US 3 284 450 A (ADRIAAN KRAAIJEVELD ET AL) 8 November 1966 (1966-11-08) the whole document	1-16
A	WO 01 57045 A (BLECH STEFEN MATTHIAS; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); CECI ANGE) 9 August 2001 (2001-08-09) the whole document	1-20
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search: 9 January 2003		Date of mailing of the international search report: 31 01. 2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 546-5200, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 546-3016		Authorized officer GERD STRANDELL / ELY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/DK 02/00654
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	☒ Claims Nos.: 19, 20 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210	
2.	☐ Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3.	☐ Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:		
1.	☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2.	☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3.	☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4.	☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest		
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.		
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.		

International Application No. PCT/DK 02/00654

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 19,20

Claims 19,20 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/DK 02/00654

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9942456	A	26-08-1999	AU 751384 B2 15-08-2002
			AU 2512399 A 06-09-1999
			CA 2320354 A1 26-08-1999
			CN 1293665 T 02-05-2001
			WO 9942456 A2 26-08-1999
			EE 200000468 A 15-04-2002
			EP 1071425 A2 31-01-2001
			HU 0101280 A2 28-10-2001
			JP 2002504481 T 12-02-2002
			NO 20004121 A 17-10-2000
			PL 342843 A1 16-07-2001
			SK 11892000 A3 12-02-2001
			TR 200002427 T2 22-01-2001
			ZA 9901301 A 13-09-1999
FR 3136	M	NONE	
US 3284450	A	08-11-1966	DE 1620072 A1 12-03-1970
			DE 1620073 A1 12-03-1970
			DE 1302858 B 04-05-1972
			GB 1025912 A 14-04-1966
			GB 1025911 A 14-04-1966
WO 0157045	A	09-08-2001	DE 10004572 A1 09-08-2001
			AU 4056101 A 14-08-2001
			WO 0157045 A1 09-08-2001
			EP 1265904 A1 18-12-2002
			US 2002013313 A1 31-01-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/14	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/30	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/32	A 6 1 P 25/32	
C 0 7 D 417/12	C 0 7 D 417/12	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

M a c i n t o s h

- (72)発明者 ゴウリエフ・アレックス・ハール
デンマーク国、ヴェクセ・エスヨット、ブレンステード、 2 2 3
- (72)発明者 ラルセン・モーゲンス
デンマーク国、スメルム、ネデルンデン、 1 1 8
- (72)発明者 ヴァルミング・トーマス
デンマーク国、 バレルupp、ペデルストルプベイ 9 3、ニューロサーチ・アクティーゼルスカ
ブ
- (72)発明者 マチーセン・クラウス
デンマーク国、 バレルupp、ペデルストルプベイ 9 3、ニューロサーチ・アクティーゼルスカ
ブ
- (72)発明者 ヨハンセン・チナ・ホルム
デンマーク国、 バレルupp、ペデルストルプベイ 9 3、ニューロサーチ・アクティーゼルスカ
ブ
- (72)発明者 ニールセン・カリン・サンダガー
デンマーク国、 バレルupp、ペデルストルプベイ 9 3、ニューロサーチ・アクティーゼルスカ
ブ
- (72)発明者 ハルツ・バルバラ
デンマーク国、 バレルupp、ペデルストルプベイ 9 3、ニューロサーチ・アクティーゼルスカ
ブ
- (72)発明者 シェールークリュウガー・イェルゲン
デンマーク国、 バレルupp、ペデルストルプベイ 9 3、ニューロサーチ・アクティーゼルスカ
ブ

F ターム(参考) 4C036 AC01 AC06 AC10 AC11 AC12 AC14 AC17 AC20
4C063 AA01 BB08 CC64 DD10 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC77 GA07 GA10 GA12 MA01 MA04 ZA02
ZA06 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA20 ZA81 ZA94 ZC37 ZC39