



MD/EP 3649124 T2 2021.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3649124 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07D 413/04 (2006.01.01)
A61K 31/4545 (2006.01.01)
A61P 25/28 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2020 0518 (22) Data de depozit: 2018.08.06 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 18773832.3, 2018.08.06 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3649124, 2020.05.13 (31) Numărul cererii prioritare: 201741028024 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2017.08.07 (33) Țara cererii prioritare: IN	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 07/2021, 2021.07.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 09/2021, 2021.03.03 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 06/2020, 2020.06.30
(71) Solicitant: SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED, IN (72) Inventatori: NIROGI Ramakrishna, IN; SHINDE Anil Karbhari, IN; MOHAMMED Abdul Rasheed, IN; BADANGE Rajesh Kumar, IN; BOJJA Kumar, IN; GOYAL Vinod Kumar, IN; PANDEY Santosh Kumar, IN; THENTU Jagadeesh Babu, IN; JASTI Venkateswarlu, IN (73) Titular: SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED, IN (74) Mandatar autorizat: FOCȘA Valentin	

(54) Compuși de fluoropiperidină ca antagoniști puri ai receptorului 5-HT₆

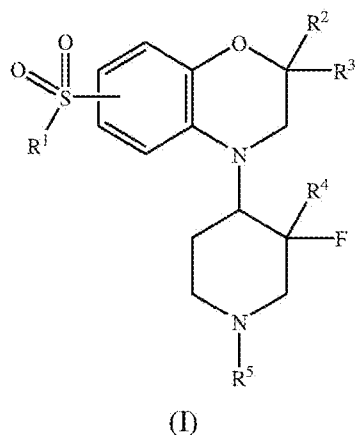
(57) Rezumat:

1
Prezenta invenție se referă la compuși de fluoropiperidină cu formula (I), stereoisomerii, formele izotopice sau sărurile lor acceptabile farmaceutic ca antagoniști ai receptorilor de

5-Hidroxitriptamină 6 (5-HT₆R). In mod specific, prezenta invenție divulgă

2
metodele de preparare, compoziția farmaceutică, combinațiile și utilizarea compușilor de fluoropiperidină, a stereoisomerilor, formelor izotopice sau sărurilor acceptabile farmaceutic ale acestora.

MD/EP 3649124 T2 2021.07.31



Revendicări: 14

Figuri: 2

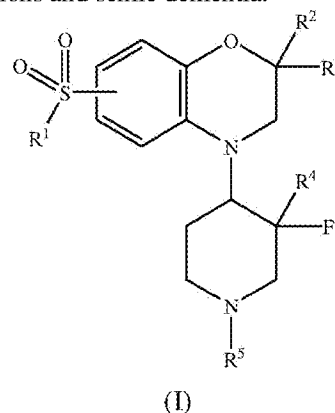
(54) Fluoropiperidine compounds as pure 5-HT₆ receptor antagonists**(57) Abstract:**

1

The present invention relates to fluoropiperidine compounds of formula (I), their stereoisomers, isotopic forms or pharmaceutically acceptable salts thereof as 5-HT₆ receptor antagonists. In particular the present invention discloses the methods of preparation, pharmaceutical composition, combinations and use of fluoropiperidine compounds, their stereoisomers, isotopic forms or pharmaceutically acceptable salts thereof. In formula (I), R₁ represents phenyl or pyridyl; wherein the phenyl or pyridyl is optionally substituted with one or more groups selected from halogen, (C1-6)-alkyl or halo(C1-6)-alkyl; R₂ represents hydrogen or (C1-6)-alkyl; R₃ represents hydrogen or (C1-6)-alkyl; or R₂ and R₃ can combine together to form (C3-6)-cycloalkyl; R₄ represents hydrogen, (C1-6)-alkyl or halo(C1-6)-alkyl; R₅ represents hydrogen, (C1-6)-alkyl, halo(C1-6)-alkyl or -(CH₂)₀₋₃-(C3-6)-cycloalkyl. The compounds can be used in the treatment of cognitive disorder mediated by the 5-Hydroxytryptamine 6 receptor, wherein said cognitive disorder is selected from the group consisting of dementia in Alzheimer's disease, dementia in Parkinson's disease, dementia in Huntington's disease,

2

dementia associated with Down syndrome, dementia associated with Tourette's syndrome, dementia associated with post menopause, frontotemporal dementia, Lewy body dementia, Vascular dementia, dementia in HIV, dementia in Creutzfeldt-Jakob disease, substance-induced persisting dementia, dementia in Pick's disease, dementia in schizophrenia, dementia in general medical conditions and senile dementia.



Claims: 14

Fig.: 2

Descriere:

(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)

DOMENIUL INVENȚIEI

Prezenta invenție se referă la compuși de fluoropiperidină, stereoizomerii, formele izotopice sau sărurile lor acceptabile farmaceutic ca antagoniști ai receptorilor de 5-Hidroxitriptamină 6 (5-HT₆R). În mod specific, prezenta invenție divulgă metodele de preparare, compoziția farmaceutică, combinațiile și utilizarea compușilor de fluoropiperidină, a stereoizomerilor, formelor izotopice sau sărurilor acceptabile farmaceutic ale acestora.

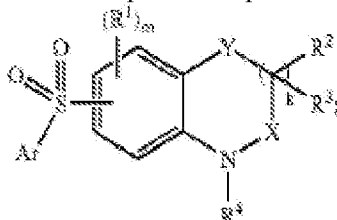
BAZA INVENȚIEI

Perturbarea neurotransmițătorului 5-hidroxitriptamina (5-HT) sau serotonina a fost implicată în diferite tulburări ale sistemului nervos central precum anxietate, depresie, tulburări neurodegenerative, tulburări cognitive sau tulburări de necoordonare a mișcărilor. Serotonina este localizată în sistemul nervos central și periferic (SNC și SNP) și se știe că are un rol vital în multe procese biologice. Creșterea sau scăderea acestora este implicată, printre altele, în afecțiuni inclusiv tulburări cognitive, psihiatrice, necoordonare a mișcărilor, tulburări comportamentale alimentare, tulburări sexuale, tulburări de reglare a sistemului neuroendocrin. Subtipurile receptorilor 5-HT includ 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇ și izoformele precum 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{4A}, 5-HT_{4B}, 5-HT_{4D} și 5-HT_{4E}.

Subtipul receptorului de 5-hidroxitriptamină 6 (5-HT₆R) a fost identificat mai întâi în 1993 și este un membru al familiei GPCR. 5-HT₆R este exprimat aproape exclusiv în creier, în special în hipocamp și cortexul frontal, care sunt asociați cu cogniția (Molecular Pharmacology, 1993, 43, 320-327). Activarea 5-HT₆R reprimă de obicei funcția colinergică (British Journal of Pharmacology, 1999, 126, 1537-1542), în timp ce blocarea receptorului îmbunătățește funcțiile cognitive.

Studiile recente au arătat că antagonismul acestui receptor de către mai mulți compuși investigați a îmbunătățit învățarea și memoria în modele animale (CNS & Neurological Disorders - Drug Targets, 2004, 3, 59-79). Prin urmare, antagonismul receptorului 5-HT₆ poate asigura un tratament eficient pentru diferite tulburări cognitive.

Brevetul US7378415 a descris compuși de benzoxazină și chinoxalină, indicați mai jos, cu afinitate pentru receptori 5-HT₆ și 5-HT_{2A}, pentru tratarea anumitor afecțiuni SNC.

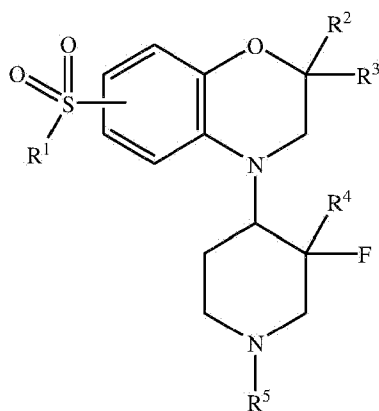


Candidații clinici, Idalopirdina (Lu AE58054) și Cerlapirdina (SAM-531), care sunt antagoniști 5-HT₆R și au prezentat de asemenea afinitate față de receptori 5-HT_{2A}, nu au continuat studiile clinice.

Prin urmare, obiectivul prezentei invenții este prevederea compușilor având afinitate puternică față de receptorul 5-HT₆, cu afinitate minimă sau deloc față de receptorul 5-HT_{2A}, și de asemenea prevederea compușilor cu un bun profil de siguranță. Prezenta invenție prevede compuși de fluoropiperidină care sunt foarte selectivi față de receptorul 5-HT₆, cu afinitate minimă sau deloc față de receptorul 5-HT_{2A}. Persoanele cu competențe în domeniu nu ar fi crezut că introducerea grupei specifice (fluoro) la o poziție specifică a derivaților de fluoropiperidină va duce la îmbunătățirea selectivității față de receptorul 5-HT_{2A} și va prezenta un profil de siguranță mai mic. Aceste observații au fost foarte surprinzătoare și neașteptate.

REZUMATUL INVENȚIEI

În primul aspect, prezenta invenție se referă la compusul de fluoropiperidină din formula (I),



(I)

unde:

- 5 R^1 reprezintă fenil sau piridil; unde fenil sau piridil este opțional substituit cu una sau mai multe grupe selectate dintre halogen, (C_{1-6}) -alchil sau halo (C_{1-6}) -alchil;
 R^2 reprezintă hidrogen sau (C_{1-6}) -alchil;
 R^3 reprezintă hidrogen sau (C_{1-6}) -alchil; sau R^2 și R^3 se pot combina pentru a forma (C_{3-6}) -cicloalchil;
 R^4 reprezintă hidrogen, (C_{1-6}) -alchil sau halo (C_{1-6}) -alchil;
 10 R^5 reprezintă hidrogen, (C_{1-6}) -alchil, halo (C_{1-6}) -alchil sau $-(CH_2)_{0-3}-(C_{3-6})$ -cicloalchil;
 sau un stereoisomer sau o formă izotopică sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

15 Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la procesele de preparare a compusului din formula (I), sau a unui stereoisomer sau a unei forme izotopice sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică ce conține o cantitate eficientă terapeutic din cel puțin un compus din formula (I) sau un stereoisomer sau o formă izotopică sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și excipienți sau vehicule acceptabile farmaceutic.

20 Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la combinația de compus din formula (I) sau o sare farmaceutică a acestuia, un inhibitor de acetilcolinesterază și un antagonist al receptorului NMDA, pentru utilizare în tratarea tulburărilor cognitive.

25 Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la combinația de compus din formula (I) sau o sare farmaceutică a acestuia și un inhibitor de acetilcolinesterază, pentru utilizare în tratarea tulburărilor cognitive.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la combinația de compus din formula (I) sau o sare farmaceutică a acestuia și un antagonist al receptorului NMDA, pentru utilizare în tratarea tulburărilor cognitive.

30 Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I) sau un stereoisomer sau o formă izotopică sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare ca antagonist al receptorului 5-HT₆.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I) sau un stereoisomer sau o formă izotopică sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratarea tulburărilor cognitive.

35 Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la o metodă de tratare a tulburărilor cognitive, cuprinzând administrarea la un pacient în nevoie a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus din formula (I) sau un stereoisomer sau o formă izotopică sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

40 Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la utilizarea compusului din formula (I) sau a unui stereoisomer sau a unei forme izotopice sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia în prepararea unui medicament pentru tratarea tulburărilor cognitive.

SCURTĂ DESCRIERE A FIGURILOR

- 45 **Figura 1** indică efectul combinației dintre exemplul 1 și donepezil asupra nivelurilor extracelulare ale acetilcolinei în hipocampusul ventral al șobolanilor Wistar masculi.

Figura 2 indică efectul combinației dintre exemplul 1, donepezil și memantina asupra nivelurilor extracelulare ale acetilcolinei în hipocampusul ventral al șobolanilor Wistar masculi.

DESCRIERE DETALIATĂ A INVENȚIEI

Dacă nu se indică altceva, următorii termeni folosiți în specificație și în revendicări au înțelesurile indicate mai jos:

Termenul "(C₁₋₆)-alchil", în sensul folosit în prezenta, se referă la o hidrocarbură alifatică ramificată sau liniară conținând 1 până la 6 atomi de carbon. Exemplele de (C₁₋₆)-alchil includ metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, sec-butil, *tert*-butil, pentil și hexil.

Termenul "halogen" sau "halo", în sensul folosit în prezenta, se referă la fluor, clor, brom sau iod. De preferință, halogen este fluor, clor sau brom. Mai preferabil halogen este fluor.

Termenul "halo(C₁₋₆)-alchil", în sensul folosit în prezenta, se referă la (C₁₋₆)-alchil definit mai sus, unde unul sau mai mulți hidrogeni ai aceluiași atom de carbon identic sau ai unuia diferit este substituit cu aceiași halogeni sau halogeni diferiți. Exemplele de halo(C₁₋₆)-alchil includ fluorometil, clorometil, fluoroetil, difluorometil, diclorometil, trifluorometil, difluoroetil, clorofluoroetil etc..

Termenul "(C₃₋₆)-cicloalchil", în sensul folosit în prezenta, se referă la un inel de hidrocarbură monociclic saturat conținând trei până la șase atomi de carbon. Exemplele de grupă (C₃₋₆)-cicloalchil includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil și ciclohexil.

Expresia "cantitate eficientă terapeutică" este definită ca o cantitate a unui compus din prezenta invenție care (i) tratează boala, afecțiunea sau tulburarea specifică, (ii) elimină unul sau mai multe simptome ale bolii, afecțiunii sau tulburării specifice, (iii) atenuează simptomele bolii, afecțiunii sau tulburării specifice și (iv) întârzie declanșarea unuia sau mai multor simptome ale bolii, afecțiunii sau tulburării specifice descrise în prezenta.

Termenul "formă izotopică", în sensul folosit în prezenta, se referă la compusul din formula (I) unde unul sau mai mulți atomi ai compusului din formula (I) sunt substituiți de izotopii respectivi. De exemplu, izotopii hidrogenului includ ²H (deuteriu) și ³H (tritiu).

Termenul "stereoizomeri", în sensul folosit în prezenta, se referă la izomeri ai compusului din formula (I) care se deosebesc în configurația atomilor lor în spațiu. Compușii divulgați în prezenta pot exista ca un singur stereoizomer, racemat și/sau amestecuri de enantiomeri și/sau diastereomeri. Toți acești stereoizomeri, racemați și amestecurile lor sunt incluși în prezenta invenție.

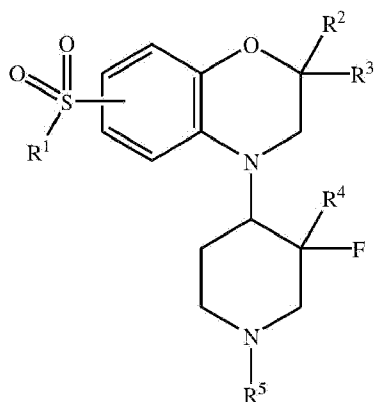
Termenul "sare acceptabilă farmaceutică", în sensul folosit în prezenta, se referă la la săruri ale compusului activ, adică ale compusului din formula (I), și se prepară prin reacție cu acidul sau derivatul acid corespunzător, în funcție de substituenții specifici care se găsesc pe compușii descriși în prezenta.

Termenul "tulburare cognitivă", în sensul folosit în prezenta, se referă la un grup de tulburări de sănătate mintală care afectează în principal învățarea, memoria, percepția, rezolvarea problemelor, și includ amnezia, demența și delir. Tulburările cognitive pot fi idiopatice sau pot fi rezultatul bolii, tulburării sau toxicității. De preferință, tulburarea cognitivă menționată aici este demența. Exemplele de demență includ nelimitativ demența în boala Alzheimer, demența în boala Parkinson, demența în boala Huntington, demența asociată cu sindromul Down, demența asociată cu sindromul Tourette, demența asociată cu post menopauza, demența frontotemporală, demența cu corpi Lewy, demența vasculară, demența în HIV, demența în boala Creutzfeldt-Jakob, demența persistentă indusă de substanțe, demența în boala Pick, demența în schizofrenie, demența în afecțiuni medicale generale și demența senilă.

APLICĂRI

Prezenta invenție include toți compușii descriși de compusul din formula (I) fără nici o limitare, deși se discută în prezenta aspecte și elemente preferate ale invenției sub forma următoarelor aplicări.

Intr-un al doilea aspect, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I)

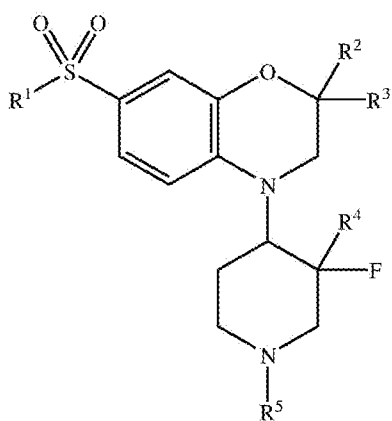


(I)

unde:

- 5 R¹ reprezintă fenil sau piridil; unde fenil sau piridil este opțional substituit cu una sau mai multe grupe selectate dintre halogen, (C₁₋₆)-alchil sau halo(C₁₋₆)-alchil;
 R² reprezintă hidrogen sau (C₁₋₆)-alchil;
 R³ reprezintă hidrogen sau (C₁₋₆)-alchil; sau R² și R³ se pot combina pentru a forma (C₃₋₆)-cicloalchil;
 10 R⁴ reprezintă hidrogen, (C₁₋₆)-alchil sau halo(C₁₋₆)-alchil;
 R⁵ reprezintă hidrogen, (C₁₋₆)-alchil, halo(C₁₋₆)-alchil sau -(CH₂)₀₋₃-(C₃₋₆)-cicloalchil;
 sau un stereoisomer sau o formă izotopică sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

- 15 Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compusul din formula (Ia), derivat din compusul din formula (I),

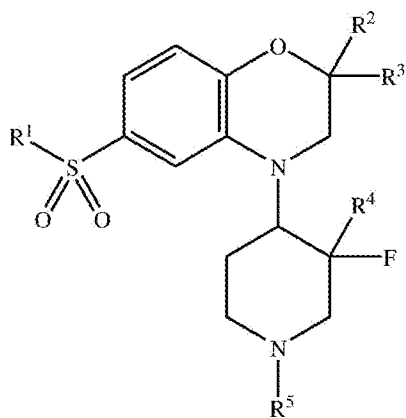


(Ia)

unde:

- 20 R¹ reprezintă fenil sau piridil; unde fenil sau piridil este opțional substituit cu una sau mai multe grupe selectate dintre halogen, (C₁₋₆)-alchil sau halo(C₁₋₆)-alchil;
 R² reprezintă hidrogen sau (C₁₋₆)-alchil;
 R³ reprezintă hidrogen sau (C₁₋₆)-alchil; sau R² și R³ se pot combina pentru a forma (C₃₋₆)-cicloalchil;
 25 R⁴ reprezintă hidrogen, (C₁₋₆)-alchil sau halo(C₁₋₆)-alchil;
 R⁵ reprezintă hidrogen, (C₁₋₆)-alchil, halo(C₁₋₆)-alchil sau -(CH₂)₀₋₃-(C₃₋₆)-cicloalchil; sau un stereoisomer,
 sau o formă izotopică sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

- 30 Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compusul din formula (Ib), derivat din compusul din formula (I),



(Ib)

unde:

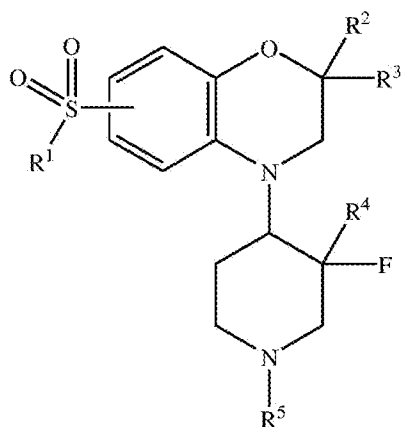
- 5 R^1 reprezintă fenil sau piridil; unde fenil sau piridil este opțional substituit cu una sau mai multe grupe selectate dintre halogen, (C_{1-6}) -alchil sau halo (C_{1-6}) -alchil;
 R^2 reprezintă hidrogen sau (C_{1-6}) -alchil;
 R^3 reprezintă hidrogen sau (C_{1-6}) -alchil; sau R^2 și R^3 se pot combina pentru a forma (C_{3-6}) -cicloalchil;
 R^4 reprezintă hidrogen, (C_{1-6}) -alchil sau halo (C_{1-6}) -alchil;
 10 R^5 reprezintă hidrogen, (C_{1-6}) -alchil, halo (C_{1-6}) -alchil sau $-(CH_2)_{0-3}-(C_{3-6})$ -cicloalchil; sau un stereoisomer, o formă izotopică sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

- Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:
 R^1 reprezintă fenil opțional substituit cu una sau mai multe grupe selectate dintre halogen, (C_{1-6}) -alchil sau halo (C_{1-6}) -alchil; sau un stereoisomer sau o formă izotopică sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

- Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde
 R^1 reprezintă piridil opțional substituit cu una sau mai multe grupe selectate dintre halogen, (C_{1-6}) -alchil sau halo (C_{1-6}) -alchil; sau un stereoisomer, sau o formă izotopică, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

- Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:
 R^1 reprezintă fenil sau un stereoisomer sau o formă izotopică sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

- 25 Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I),



(I)

unde:

- 30 R^1 reprezintă fenil opțional substituit cu una sau mai multe grupe selectate dintre halogen, (C_{1-6}) -alchil sau halo (C_{1-6}) -alchil;
 R^2 reprezintă hidrogen;
 R^3 reprezintă hidrogen;

R⁴ reprezintă hidrogen sau (C₁₋₆)-alchil;

R⁵ reprezintă hidrogen;

sau un stereoisomer, o formă izotopică sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

5 Intr-o altă aplicare, compusul din invenție este selectat din grupul constând din:

7-Fenilsulfonyl-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazine;
 7-(3-Fluorofenilsulfonyl)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina;
 4-(3-Fluoropiperidin-4-il)-7-(piridin-2-sulfonyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
 4-(3-Fluoropiperidin-4-il)-7-(piridin-4-sulfonyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
 10 7-Fenilsulfonyl-4-(3-fluoro-3-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina;
 6-Fenilsulfonyl-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina; și
 7-Fenilsulfonyl-4-[3-fluoro-1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
 sau un stereoisomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

15 Intr-o altă aplicare, compusul preferat din invenție este selectat din grupul constând din:

Racemic-7-Fenilsulfonyl-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
 7-Fenilsulfonyl-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (varf I);
 7-Fenilsulfonyl-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (varf II);
 20 7-Fenilsulfonyl-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (varf III);
 7-Fenilsulfonyl-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (varf IV);
 7-Fenilsulfonyl-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (varf I);
 7-Fenilsulfonyl-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (varf II);
 7-Fenilsulfonyl-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (varf III);
 25 7-Fenilsulfonyl-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (varf IV);
Racemic-7-(3-Fluorofenilsulfonyl)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
 7-(3-Fluorofenilsulfonyl)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (varf I);
 7-(3-Fluorofenilsulfonyl)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (varf II);
 7-(3-Fluorofenilsulfonyl)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (varf III);
 30 7-(3-Fluorofenilsulfonyl)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (varf IV);
 7-(3-Fluorofenilsulfonyl)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat
 (varf I);
 7-(3-Fluorofenilsulfonyl)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat
 (varf II);
 35 7-(3-Fluorofenilsulfonyl)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat
 (varf III);
 7-(3-Fluorofenilsulfonyl)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat
 (varf IV);
Racemic-4-(3-Fluoropiperidin-4-il)-7-(piridin-2-sulfonyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
 40 *Racemic*-4-(3-Fluoropiperidin-4-il)-7-(piridin-2-sulfonyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 clorhidrat;
Racemic-4-(3-Fluoropiperidin-4-il)-7-(piridin-4-sulfonyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
Racemic-4-(3-Fluoropiperidin-4-il)-7-(piridin-4-sulfonyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
 clorhidrat;
 45 *Racemic*-7-Fenilsulfonyl-4-(3-fluoro-3-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
 7-Fenilsulfonyl-4-(3-fluoro-3-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat
 (primul izomer de eluare);
 7-Fenilsulfonyl-4-(3-fluoro-3-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (al
 doilea izomer de eluare);
 50 *Racemic*-6-Fenilsulfonyl-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
Racemic-6-Fenilsulfonyl-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat;
 6-Fenilsulfonyl-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina (varf I);
 6-Fenilsulfonyl-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina (varf II);
 6-Fenilsulfonyl-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina (varf III);
 55 6-Fenilsulfonyl-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina (varf IV);
 7-Fenilsulfonyl-4-[3-fluoro-1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (varf
 III);
 7-Fenilsulfonyl-4-[3-fluoro-1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (varf
 IV);
 60 sau un stereoisomer sau o formă izotopică sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă aplicare, compusul preferat din invenție este selectat din grupul constând din:

- 5 7-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (varf III);
7-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (varf I);
7-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (varf II);
7-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (varf IV);
7-(3-Fluorofenilsulfonil)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (varf I);
- 10 7-(3-Fluorofenilsulfonil)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (varf II);
7-(3-Fluorofenilsulfonil)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (varf III);
7-(3-Fluorofenilsulfonil)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (varf IV);
- 15 *Racemic*-4-(3-Fluoropiperidin-4-il)-7-(piridin-2-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat;
Racemic-4-(3-Fluoropiperidin-4-il)-7-(piridin-4-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat;
- 20 7-Fenilsulfonil-4-(3-fluoro-3-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (primul izomer de eluare);
7-Fenilsulfonil-4-(3-fluoro-3-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (al doilea izomer de eluare);
Racemic-6-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat;
- 25 6-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina (varf I);
6-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina (varf II);
6-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina (varf III);
6-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina (varf IV);
- 30 7-Fenilsulfonil-4-[3-fluoro-1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (varf III); și
7-Fenilsulfonil-4-[3-fluoro-1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (varf IV);

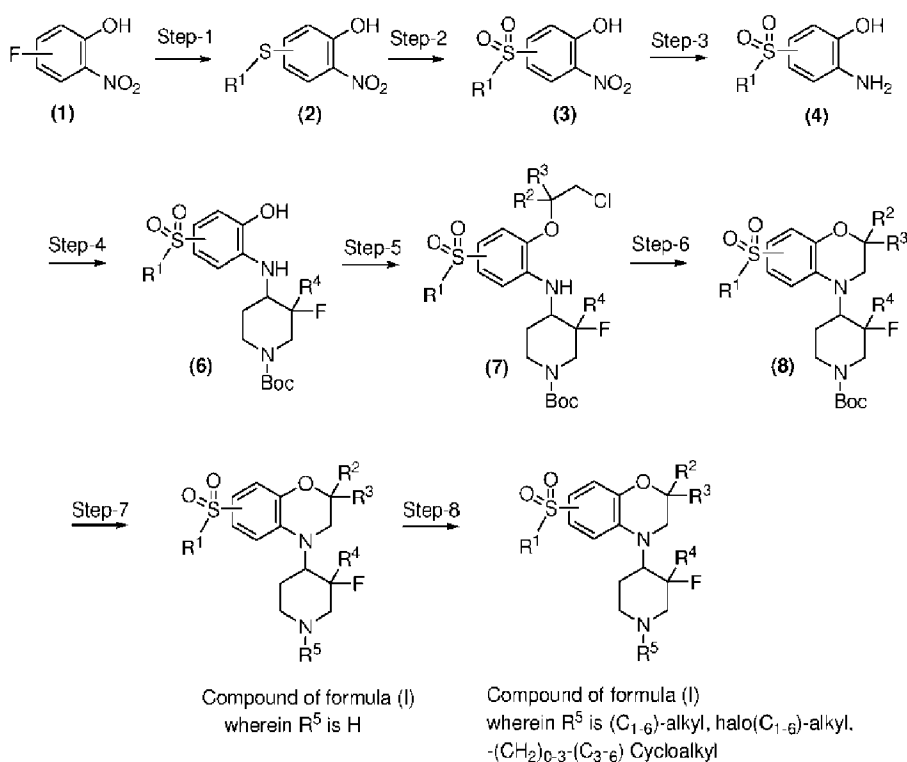
sau un stereoisomer sau o formă izotopică sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

35 Proceduri experimentale:

Schema 1 indică procesul general de preparare a compușilor din formula (1), unde R¹, R², R³, R⁴ și R⁵ corespund definiției din primul aspect.

Schema 1

Scheme-1



5

Compus din formula (I)
unde R⁵ este H

Compus din formula (I)
unde R⁵ este (C₁₋₆)-alchil, halo(C₁₋₆)-alchil,
-(CH₂)₀₋₃-(C₃₋₆)-cicloalchil

10 Etapa 1: Prepararea compusului din formula (2)

Compusul din formula (1) reacționează cu un compus, R¹SH (unde R¹ corespunde definiției din primul aspect) în prezența bazei selectate dintre carbonat de amoniu, carbonat de cesiu, carbonat de potasiu și carbonat de sodiu în solvent selectat dintre dimetilsulfoxid (DMSO), diclorometan (DCM), tetrahidrofuran (THF), acetonitril (ACN) și dimetilformamidă (DMF) la temperatura în intervalul de 25-30°C timp de 2 până la 4 ore

15

Etapa 2: Prepararea compusului din formula (3)

Compusul din formula (2) obținut în etapa 1 reacționează cu agent de oxidare cum ar fi acid meta-cloroperoxibenzoic (mCPBA) sau oxonă în solventul selectat dintre DCM, cloroform (CHCl₃), toluen la temperatura în intervalul de 25-30°C timp de 22 până la 26 de ore pentru a obține compusul din formula (3).

20

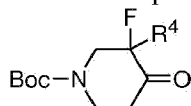
Etapa 3: Prepararea compusului din formula (4)

Grupul nitro din compusul din formula (3) obținut în etapa 2 este redus cu Fe/NH₄Cl, zinc/acid acetic acid sau NaBH₄/NiCl în prezența unui amestec de solvenți cum ar fi THF:etanol:apă la temperatura camerei în condiții de reflux timp de 2 până la 6 ore pentru a obține compusul din formula (4).

25

Etapa 4: Prepararea compusului din formula (6)

Compusul din formula (4) obținut în etapa 3 reacționează cu compusul din formula (5),



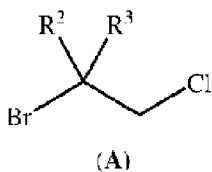
(5)

30

in condiții de aminare reductivă folosind agenți de reducere cum ar fi triacetoxiborohidru de sodiu, cianoborohidru de sodiu, borohidru de sodiu în solvenți selectați dintre DCM, dicloroetan (EDC), CHCl_3 , metanol, acid acetic și toluen la temperatura în intervalul de 25-30°C timp de 22 până la 26 de ore pentru a obține compusul din formula (6).

5 **Etapa 5: Prepararea compusului din formula (7)**

Compusul din formula (6) obținut în etapa 4 reacționează cu compusul din formula (A),



- 10 in prezența agenților de iodurare cum ar fi iodură de sodiu și iodură de tetrabutilamoniu și a bazicilor cum ar fi carbonat de potasiu, carbonat de sodiu, carbonat de cesiu în solutul selectat dintre DCM, THF, ACN și DMF la temperatura camerei în condiții de reflux timp de 4 până la 8 ore pentru a obține compusul din formula (7).

15 **Etapa 6: Prepararea compusului din formula (8)**

Compusul din formula (7) obținut în etapa 5 este ciclizat folosind iodură de sodiu sau iodură de *tetra*-butil amoniu și carbonat de potasiu, carbonat de cesiu, hidru de sodiu sau sodiu *tert*-butoxid în solutul selectat dintre THF, ACN și DMF la temperatura în intervalul de 25-30°C timp de 2 până la 6 ore pentru a obține compusul din formula (8).

20 **Etapa 7: Prepararea compusului din formula (I) (unde R^5 este hidrogen)**

Compusul din formula (8) obținut în etapa 6 este supus îndepărtării grupei *tert*-butiloxycarbonil folosind solvenți cum ar fi metanol, etanol, isopropanol, acetat de etil, 1,4-dioxan și acid cum ar fi acid clorhidric, acid bromhidric, acid trifluoroacetic la temperatura camerei în condiții de reflux, timp de 2 până la 6 ore, pentru a obține compusul din formula (I) (unde R^5 este hidrogen).

25 **Etapa 8: Prepararea compusului din formula (I) (unde R^5 este (C_{1-6}) -alchil, halo (C_{1-6}) -alchil sau $-(CH_2)_{0-3}-(C_{3-6})$ -cicloalchil)**

Compusul din formula (I) obținut în etapa 7 este opțional alchilat folosind amestec de formaldehidă / acid formic, aldehide, cetone, halogenuri de alchil sau halogenuri de cicloalchil pentru a obține un compus din formula (I) (unde R^5 este (C_{1-6}) -alchil, halo (C_{1-6}) -alchil sau $-(CH_2)_{0-3}-(C_{3-6})$ -cicloalchil).

30 **Separarea enantiomerilor**

Diastereoizomerii compusului din formula (8), compusul din formula (I), se separă folosind separare cromatografică în coloană chirală pentru a obține formele enantiomerice pure.

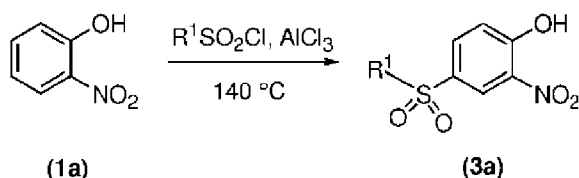
35 **Prepararea sărilor acceptabile farmaceutic ale compusului din formula (I)**

Compusul din formula (I) poate fi opțional convertit în sarea sa acceptabilă farmaceutic prin reacție cu acidul sau derivatul acid corespunzător. Sărurile acceptabile farmaceutic adecvate vor fi evidente persoanelor cu competențe în domeniu. Sărurile sunt formate cu acizi anorganici, de ex., acid clorhidric, bromhidric, sulfuric, percloric și fosforic, sau acizi organici de ex., acid oxalic, succinic, maleic, acetic, fumaric, citric, malic, tartaric, benzoic, tolueic, toluensulfonic, benzensulfonic, metansulfonic sau naftalensulfonic.

40

Schema-2 indică procesul de preparare a compusului din formula (3a).

Scheme-2



- 45 Compusul din formula (1a) reacționează cu $R^1\text{SO}_2\text{Cl}$ în prezența clorurii de aluminiu la o temperatură în intervalul 130-150°C timp de 8 până la 16 ore pentru a obține compusul din formula (3a). Compusul din formula (3a) poate fi de asemenea convertit în compusul din formula (I) urmând procesul din schema-1, pornind de la etapa 3.

Prepararea stereoisomerilor compusului din formula (I)

Stereoizomerii compușilor din formula (I) pot fi preparați prin una sau mai multe modalități convenționale prezentate mai jos:

a. Unul sau mai mulți dintre reactivi se pot utiliza în formă optic activă.

b. Se pot folosi catalizator optic pur sau liganzi chirali împreună cu catalizator metalic în procesul de reducere. Catalizatorul metalic poate fi rodiiu, ruteniu, indiu etc.. Liganzii chirali pot fi de preferință fosfine chirale.

c. Amestecul de stereoizomeri poate fi descompus prin metode convenționale cum ar fi formarea sărurilor diastereomerice cu acizi chirali sau amine chirale sau amino alcooli chirali sau aminoacizi chirali. Amestecul de diastereomeri rezultat poate fi separat apoi prin metode cum ar fi cristalizare fracționată, cromatografie etc., urmată de o etapă suplimentară de izolare a produsului optic activ din materialul / sarea descompus(ă).

d. Amestecul de stereoizomeri poate fi descompus prin metode convenționale cum ar fi descompunere microbiană, cu descompunerea sărurilor diastereomerice formate cu acizi chirali sau baze chirale. Acizii chirali care se pot utiliza pot fi acid tartaric, acid mandelic, acid lactic, acid camforsulfonic, aminoacizi chirali etc.. Bazele chirale care se pot utiliza pot fi alcalozi cinchona, brucină sau un aminoacid bazic cum ar fi lizină, arginină etc..

Intr-o altă aplicare, sărurile acceptabile farmaceutic adecvate includ, nelimitativ, clorhidrat, bromhidrat, oxalat, fumarat, tartrat, maleat și succinat.

Intr-un alt aspect al prezentei invenții, compusul din formula (I) reprezintă anatagoniști ai receptorului 5-Hidroxitriptamina 6 (5-HT6R).

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la o metodă de tratare a tulburărilor cognitive cuprinzând administrarea la un pacient în nevoie a unei cantități eficiente terapeutic a compușilor din formula (I) sau a unui stereoizomer sau a unei forme izotopice sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la o metodă de tratare a tulburărilor cognitive, inclusiv demența în boala Alzheimer, demența în boala Parkinson, demența în boala Huntington, demența asociată cu sindromul Down, demența asociată cu sindromul Tourette, demența asociată cu post menopauza, demența frontotemporală, demența cu corpi Lewy, demența vasculară, demența în HIV, demența în boala Creutzfeldt-Jakob, demența persistentă indusă de substanțe, demența în boala Pick, demența în schizofrenie, demența în afecțiuni medicale generale și demența senilă, cuprinzând administrarea la un pacient în nevoie a unei cantități eficiente terapeutic a compușilor din formula (I) sau a unui stereoizomer sau a unei forme izotopice sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I) sau un stereoizomer sau o formă izotopică sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratarea bolilor sau tulburărilor selectate dintre tulburări cognitive.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la utilizarea compusului din formula (I) sau a unui stereoizomer sau a unei forme izotopice sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia în prepararea unui medicament pentru tratarea tulburărilor cognitive.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la utilizarea compusului din formula (I) sau a unui stereoizomer sau a unei forme izotopice sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, în prepararea unui medicament pentru tratarea tulburărilor cognitive.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de compus din formula (I) sau o sare farmaceutică a acestuia, un inhibitor de acetilcolinesterază și un antagonist al receptorului NMDA pentru utilizare în tratarea tulburărilor cognitive.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de compus din formula (I) sau o sare farmaceutică a acestuia și un inhibitor de acetilcolinesterază pentru utilizare în tratarea tulburărilor cognitive.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația de compus din formula (I) sau o sare farmaceutică a acestuia și un antagonist al receptorului NMDA pentru utilizare în tratarea tulburărilor cognitive.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația în care inhibitorul acetilcolinesterazei este selectat dintre galantamină, rivastigmină, donepezil și tacrină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația în care inhibitorul acetilcolinesterazei din combinație este donepezil clorhidrat.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația în care antagonistul receptorului NMDA este memantină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la combinația în care antagonistul receptorului NMDA este memantina clorhidrat.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică a compusului din formula (I). Pentru a utiliza compusul din formula (I) sau stereoisomerii și sărurile sale acceptabile farmaceutic în terapie, se vor prepara în mod normal într-o compoziție farmaceutică în conformitate cu practica farmaceutică standard.

5 Compozițiile farmaceutice din prezenta invenție pot fi preparate într-un mod convențional folosind unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic. Excipienții acceptabili farmaceutic sunt solvenți, agenți de descompunere, lianți, lubrifianți, agenți de îmbunătățire a curgerii, polimeri, agenți de acoperire, solvenți, co-solvenți, conservanți, umectanți, agenți de îngroșare, agenți antispumanti, îndulcitori, aromatizanti, antioxidanți, coloranți, solubilizatori, plastifianți, dispersanți etc.. Excipienții sunt selectați dintre celuloză microcristalină, manitol, lactoză, amidon pre-gelatinizat, amidonglicolat de sodiu, amidon de porumb sau derivați ai acestuia, povidonă, cros-povidonă, stearat de calciu, monostearat de gliceril, palmitostearat de gliceril, talc, dioxid de siliciu coloidal, stearat de magneziu, sodiu lauril sulfat, sodiu stearil fumarat, stearat de zinc, acid stearic sau ulei vegetal hidrogenat, gumă arabică, magnezie, glucoză, grăsimi, ceruri, uleiuri naturale sau întărite, apă, soluție de clorură de sodiu fiziologică sau alcooli, de exemplu, etanol, propanol sau glicerol, soluții de zahăr, cum ar fi soluții de glucoză sau soluții de manitol etc. sau un amestec al diferiților excipienți.

15 Intr-un alt aspect, compușii activi din invenție pot fi preparați sub formă de pilule, tablete, tablete cu înveliș, capsule, pulbere, granule, pelete, plasturi, implanturi, pelicule, lichide, semi-solide, geluri, aerosoli, emulsii, elixire etc.. Aceste compoziții farmaceutice și procesele de preparare a acestora sunt bine cunoscute în domeniu. Intr-un alt aspect, compoziția farmaceutică din prezenta invenție conține 1 până la 90%, 5 până la 75% și 10 până la 60% din greutate compuși din prezenta invenție sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestora. Cantitatea de compuși activi sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestora în compozițiile farmaceutice poate varia de la 25 circa 1 mg până la circa 500 mg sau de la circa 5 mg până la circa 400 mg sau de la circa 5 mg până la circa 250 mg sau de la circa 7 mg până la circa 150 mg sau în orice interval mai larg cuprins între 1 mg și 500 mg.

30 Doza compușilor activi poate varia în funcție de factori cum ar fi vârsta și greutatea pacientului, natura și gravitatea bolii tratate, precum și alți factori. Prin urmare, orice referire la cantitatea eficientă farmacologică a compușilor din formula generală (I), a stereoisomerilor și a sărurilor acceptabile farmaceutic ale acestora se referă la factorii menționați mai sus.

ABREVIERI:

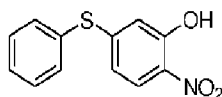
În prezenta se folosesc următoarele abrevieri:

35 5-HT :5-Hidroxitriptamina
5-HT₆ :5-Hidroxitriptamina 6
5-HT_{2A} :5-Hidroxitriptamina 2A
ACN :Acetonitril
AlCl₃ :Clorură de aluminiu
40 AUC :Zona de sub curbă
C_{max} :Concentrație maximă
CSF :Lichid cefalorahidian
CHCl₃ :Cloroform
CDCl₃ :Cloroform deuterat
45 Cs₂CO₃ :Carbonat de cesiu
CD₃OD :Metanol deuterat
DCM :Diclorometan
DEA :Dietilamină
DMF :N,N-Dimetilformamidă
50 DMSO :Dimetil sulfoxid
EDC :Diclorură de etilenă
EDTA :Acid etilendiaminotetraacetic
Fe :Fier
g :Grame
55 H₂O :Apă
HCl :Acid clorhidric
IPA :Alcool izopropilic
K_b :Constanta de legare
K_i : Constanta de inhibare
60 LC-MS/MS :Cromatografie lichidă-spectrometrie de masă/Spectrometrie de masă
MeOH :Metanol

- NaBH₄ :Borohidru $\acute{r}$ ă de sodiu
 NaI :Iodură de sodiu
 NaIO₄ :Sodiu periodat
 NaHCO₃ :Bicarbonat de sodiu
 5 NiCl :Clorură de nichel
 Na₂SO₄ :Sodiu sulfat
 NaBH(OAc)₃ :Triacetoxiborohidru $\acute{r}$ ă de sodiu
 NH₃ :Amoniac
 NMDA : *N*-metil-*D*-aspartat
 10 *p.o.* :Per oral
 RT :Timp de reten $\acute{t}$ ie
 ROA :Cale de administrare
 THF :Tetrahidrofuran
 m-CPBA :acid meta-cloro perbenzoic
 15 NaBH(OAc)₃ :Triacetoxiborohidru $\acute{r}$ ă de sodiu
 h :Oră(e)
i.v. :Intravenos
 NOAEL :Fără nivel observat al efectelor adverse
 ng :Nanogram
 20 mg :Miligram
s.c. :Subcutanat
 T_{1/2} :Timp de înhumă $\acute{t}$ ă $\acute{r}$ ire

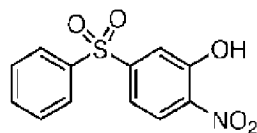
EXEMPLE

- 25 Compu $\acute{s}$ ii din prezenta inven $\acute{t}$ ie s-au preparat conform următoarelor proceduri experimentale, folosind materiale și condi $\acute{t}$ ii corespunzătoare. Următoarele exemple sunt prezentate exclusiv ilustrativ și nelimitativ.

Intermediar 1: 2-Nitro-5-(fenilsulfanil) fenol

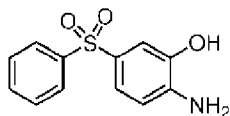
- 30 Cs₂CO₃ (78 g, 0.24 mol) s-a adăugat în por $\acute{t}$ ii într-o solu $\acute{t}$ ie agitată de 5-fluoro-2-nitro fenol (31.4 g, 0.2 mol) și tiofenol (24.2 g, 0.22 mol) în DMF (600 mL) la 25 - 35°C. Masa rezultată s-a agitat 1 oră la temperatura camerei, s-a turnată în apă rece (1000 mL) și solidele s-au precipitat. Aceste solide au fost filtrate și dizolvate în CHCl₃ (1000 mL). Stratul organic a fost
 35 spălat cu solu $\acute{t}$ ie salină (250 mL), uscat cu Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat pe evaporatorul rotativ pentru a ob $\acute{t}$ ine masa brută care a fost purificată prin cromatografie în coloană folosind acetat de etil: n-hexan (30:70) pentru a ob $\acute{t}$ ine 2-nitro-5-(fenilsulfanil) fenol. Randament: 47.2 g (95 %); ¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 6.67 - 6.68 (m, 2H), 7.47 - 7.52 (m, 3H), 7.55 - 7.58 (m, 2H), 7.93 - 7.95 (d, J = 9.52 Hz, 1H), 10.7 (s, 1H); Masa (m/z): 247.9 (M+H)⁺.

- 40 **Intermediar 2: 5-(Fenilsulfonil)-2-nitro fenol**



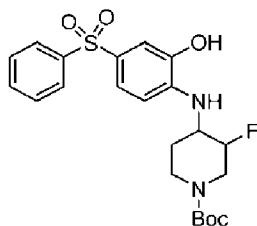
- 45 m-CPBA (82.4 g, 0.47 mol) s-a adăugat în por $\acute{t}$ ii într-o solu $\acute{t}$ ie agitată de 2-nitro-5-(fenilsulfanil) fenol (47 g, 0.19 mol) în DCM (1000 mL) la temperatura camerei (exotermic, reflux ușor de solvent). Amestecul de reac $\acute{t}$ ie a fost agitat 18 ore la temperatura camerei și turnat în apă (500 mL). Stratul organic a fost separat, spălat cu 10% solu $\acute{t}$ ie apoasă NaHCO₃ (250 mL x 2), solu $\acute{t}$ ie salină (250 mL), uscat cu Na₂SO₄ anhidru, filtrat și concentrat pe evaporatorul rotativ pentru a ob $\acute{t}$ ine 5-fenilsulfonil-2-nitro fenol.
 50 Randament: 52.2 g (□ 100 %); ¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.49 - 7.52 (dd, J = 1.52, 8.76 Hz, 1H), 7.55 - 7.58 (m, 2H), 7.63 - 7.67 (m, 1H), 7.76 - 7.76 (d, J = 1.36 Hz, 1H), 7.96 - 7.98 (d, J = 7.48 Hz, 2H), 8.22 - 8.24 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 10.58 (s, 1H); Masa (m/z): 278.2 (M-H)⁺.

Intermediar 3: 2-Amino-5-(fenilsulfonil) fenol



O suspensie de 5-(fenilsulfonil)-2-nitro fenol (52 g, 0.18 mol), Fe (41 g, 0.74 mol) și NH₄Cl (49.8 g, 0.93 mol) în H₂O, etanol (D.S) și THF (1000 mL:250 mL:250 mL) s-a lăsat în reflux □4 h. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și concentrat pentru a obține o masă reziduală. S-a adăugat apă (500 mL) în amestecul de mai sus și s-a bazificat cu NaHCO₃ (pH□9) și produsul a fost extras cu CHCl₃ (500 mL x 3). Extractele organice au fost combinate, spălate cu soluție salină (250 mL), uscate cu Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate pe evaporatorul rotativ pentru a obține 2-amino-5-(fenilsulfonil) fenol. Randament: 41.7 g (□90 %); ¹H - NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm: 6.71 - 6.71 (m, 1H), 7.13 - 7.22 (m, 2H), 7.51 - 7.53 (m, 3H), 7.83 - 7.85 (m, 2H); Masa (m/z): 250.1 (M+H)⁺.

Intermediar 4: tert-Butil 4-(4-fenilsulfonil-2-hidroxi fenilamino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilat



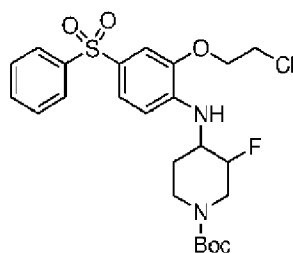
15

O suspensie de 2-amino-5-(fenilsulfonil) fenol (40 g, 0.16 mol), *tert*-butil 3-fluoro-4-oxo-piperidin-1-carboxilat (41.8 g, .19 mol) în EDC (1000 mL) s-a lăsat în reflux 4 h pentru a obține o soluție limpede. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și s-a adăugat NaBH(OAc)₃ (102 g, 0.48 mol) în soluția de mai sus în trei loturi egale, fiecare în interval de 1 h. Amestecul de reacție s-a agitat 18 h la temperatura camerei și s-a lăsat din nou în reflux 1 h. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, s-a adăugat apă (500 mL) și s-a bazificat cu soluție ap. NH₃ (pH□9). Stratul organic a fost separat și stratul apos a fost extras cu acetat de etil (500 mL x 3). Extractele organice au fost combinate, spălate cu soluție salină (250 mL), uscate cu Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate pe evaporatorul rotativ pentru a obține masa brută care a fost purificată prin cromatografie în coloană folosind acetat de etil: n-hexan (30:70) pentru a obține *tert*-butil 4-(4-fenilsulfonil-2-hidroxi fenilamino)-3-fluoro piperidin-1-carboxilat ca un amestec diastereomeric.

Randament: 60.3 g (□83 %); HPLC (55.5% și 40.8%); pereche diastereomerică; Masa (m/z): 449.4 (M-H)⁺.

30

Intermediar 5: tert-Butil 4-[4-fenilsulfonil-2-(2-cloroetoxi) fenilamino]-3-fluoropiperidin-1-carboxilat



35

S-a adăugat carbonat de potasiu (73.5 g, 0.53 mol) într-un amestec agitat de *tert*-butil 4-(4-fenilsulfonil-2-hidroxi fenilamino)-3-fluoro piperidin-1-carboxilat (60 g, 0.13 mol), 1-bromo-2-cloroetan și NaI (2 g, 0.013 mol) în acetonitril (1000 mL). Amestecul de reacție s-a lăsat în reflux 5 h, s-a răcit la temperatura camerei, s-a turnat în apă (1000 mL) și s-a extras cu acetat de etil (1000 mL x 2). Extractele organice au fost combinate, uscate cu Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate pe evaporatorul rotativ pentru a obține masa brută care a fost purificată prin cromatografie în coloană. Primul diastereomer de eluare (împreună cu o parte dintr-un al doilea izomer de eluare) a fost obținut în acetat de etil:CHCl₃ (3:97) și al doilea diastereomer de eluare

40

(împreună cu o parte din primul izomer de eluare) a fost obținut în acetat de etil:CHCl₃ (5:95 și apoi acetatul de etil a crescut în gradient).

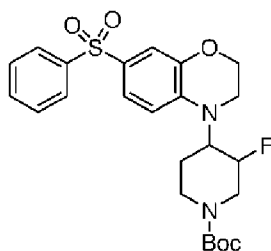
Primul izomer de eluare:

5 Randament: 12.74 g (□18.6 %); HPLC 85.5%; ¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 1.49 (s, 9H), 1.53 - 1.59 (m, 1H), 2.13 - 2.16 (m, 1H), 3.12 - 3.25 (m, 2H), 3.62 - 3.65 (m, 1H), 3.85 - 3.88 (m, 2H), 4.11 - 4.15 (m, 1H), 4.31 - 4.34 (m, 3H), 4.45 - 4.46 (m, 1H), 4.92 - 4.94 (d, J = 7.38 Hz, 1H), 6.74 - 6.76 (d, J = 8.58 Hz, 1H), 7.24 - 7.25 (m, 1H), 7.46 - 7.54 (m, 4H), 7.89 - 7.91 (d, J = 7.26 Hz, 2H); Masa (m/z): 513.6, 515.5 (M+H)⁺.

Al doilea izomer de eluare:

10 Randament: 24.69 g (□36%); HPLC 91.5%; ¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 1.49 (s, 9H), 1.79 - 1.87 (m, 2H), 2.86 - 3.12 (m, 2H), 3.55 - 3.62 (m, 1H), 3.84 - 3.87 (m, 2H), 4.12 - 4.17 (m, 1H), 4.30 - 4.33 (m, 2H), 4.41 - 4.53 (m, 1H), 4.69 - 4.92 (m, 1H), 5.13 - 5.15 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 6.59 - 6.61 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.27 - 7.29 (m, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 4H), 7.90 - 7.91 (d, J = 7.1 Hz, 2H); Masa (m/z): 513.4, 515.2 (M+H)⁺.

15 **Intermediar 6: *tert*-Butil 4-(7-fenilsulfonil-2,3-dihidrobenzo[1,4]oxazin-4-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilat**



20 S-a adăugat hidrură de sodiu (2.6 g, 0.064 mol, 60% dispersie în ulei mineral) în porții într-un amestec agitat de *tert*-butil 4-[4-fenilsulfonil-2-(2-cloroetoxi) fenilamino]-3-fluoro piperidin-1-carboxilat (al doilea izomer de eluare, 22 g, 0.04 mol) și NaI (0.32 g, 0.002 mol) în DMF (220 mL) la temperatura camerei și s-a agitat 18 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în apă (500 mL) și extras cu CHCl₃ (300 mL x 3). Extractele organice au fost combinate, spălate cu soluție salină (50 mL), uscate cu Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate pe evaporatorul rotativ pentru a obține *tert*-butil 4-(7-fenilsulfonil-2,3-dihidro benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-fluoro piperidin-1-carboxilat ca solide albicioase. Aceste solide au fost triturate cu n-hexan (100 mL x 3) și produsul a fost uscat in vid pe evaporatorul rotativ.

30 Randament: 18.3 g (□89 %); HPLC (90.1%); ¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 1.47 (s, 9H), 1.64 - 1.65 (m, 1H), 2.21 - 2.31 (m, 1H), 2.82 - 3.05 (m, 2H), 3.37 - 3.47 (m, 1H), 3.54 - 3.57 (m, 1H), 3.78 - 3.89 (m, 1H), 4.12 - 4.18 (m, 2H), 4.42 - 4.59 (m, 2H), 4.78 - 4.90 (m, 1H), 6.58 - 6.60 (d, J = 8.74 Hz, 1H), 7.31 - 7.31 (d, J = 1.94 Hz, 1H), 7.41 - 7.51 (m, 4H), 7.89 - 7.90 (d, J = 7.21 Hz, 2H); Masa (m/z): 477.2 (M+H)⁺.

35 **Intermediar 7: separarea chirală a *tert*-butil 4-(7-fenilsulfonil-2,3-dihidrobenzo[1,4]oxazin-4-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilatului**

Intermediarul 6 (având 10% fracțiune minoră și 90% fracțiune majoră conform HPLC) a fost separat prin cromatografie în coloană chirală în Intermediar 7 ca patru vârfuri separate, folosind metoda de mai jos.

40 Metodă: ID coloană: CHIRALPAK IC, Faza mobilă: DCM:Acetat de etil (75:25), debit: 1 mL/min, temp: 25°C, lungime de undă: 320 nM.

Intermediar 7 (varf I): HPLC chiral 99.9%, (RT: 8.6 min); ¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 1.47 (s, 9H), 1.61 - 1.68 (m, 2H), 1.82 - 1.86 (m, 1H), 2.78 - 2.84 (m, 2H), 3.34 - 3.44 (m, 2H), 3.88 - 3.91 (m, 1H), 4.16 - 4.22 (m, 3H), 4.57 - 4.62 (m, 1H), 6.77 - 6.79 (d, J = 8.76 Hz, 1H), 7.31 - 7.31 (d, J = 1.72 Hz, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 4H), 7.88 - 7.90 (d, J = 7.48 Hz, 2H); Masa (m/z): 477.3 (M+H)⁺.

45 **Intermediar 7 (varf II):** HPLC chiral 99.8%, (RT: 10.7 min); ¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 1.47 (s, 9H), 1.61 - 1.68 (m, 2H), 1.82 - 1.86 (m, 1H), 2.78 - 2.84 (m, 2H), 3.34 - 3.44 (m, 2H), 3.88 - 3.91 (m, 1H), 4.16 - 4.22 (m, 3H), 4.57 - 4.62 (m, 1H), 6.77 - 6.79 (d, J = 8.76 Hz, 1H), 7.31 - 7.31 (d, J = 1.72 Hz, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 4H), 7.88 - 7.90 (d, J = 7.48 Hz, 2H); Masa (m/z): 477.5 (M+H)⁺.

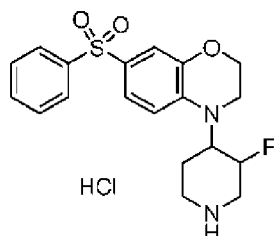
50 **Intermediar 7 (varf III):** HPLC chiral 99.9%, (RT: 12.2 min); ¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 1.47 (s, 9H), 1.62 - 1.64 (m, 1H), 2.24 - 2.28 (m, 1H), 2.84 - 3.01 (m, 2H), 3.42 - 3.47 (m, 1H), 3.54 - 3.58 (m, 1H), 3.76 - 3.87 (m, 1H), 4.14 - 4.19 (m, 2H), 4.43 - 4.50 (m, 2H), 4.78 - 4.91

(m, 1H), 6.58 - 6.60 (d, J = 8.74 Hz, 1H), 7.31 - 7.32 (d, J = 1.70 Hz, 1H), 7.41 - 7.53 (m, 4H), 7.89 7.91 (d, J = 7.31 Hz, 2H); Masa (m/z): 477.1 (M+H)⁺.

Intermediar 7 (varf IV): HPLC chiral 99.7%, (RT: 17.8 min); ¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 1.47 (s, 9H), 1.62 - 1.64 (m, 1H), 2.24 - 2.28 (m, 1H), 2.84 - 3.01 (m, 2H), 3.42 - 3.47 (m, 1H), 3.54 - 3.58 (m, 1H), 3.76 - 3.87 (m, 1H), 4.14 - 4.19 (m, 2H), 4.43 - 4.50 (m, 2H), 4.78 - 4.91 (m, 1H), 6.58 - 6.60 (d, J = 8.74 Hz, 1H), 7.31 - 7.32 (d, J = 1.70 Hz, 1H), 7.41 - 7.53 (m, 4H), 7.89 7.91 (d, J = 7.31 Hz, 2H); Masa (m/z): 477.1 (M+H)⁺.

Exemplul 1:

7-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (varf III)



HCl metanolic (16% g/v soluție, 1.3 mL, 0.005 mol) s-a adăugat într-o suspensie agitată de *tert*-butil 4-(7-fenilsulfonil-2,3-dihidro benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-fluoro piperidin-1-carboxilat (**Intermediar 7** (varf III), 0.5 g, 0.001 mol) în metanol (10 mL) și amestecul rezultat s-a lăsat în reflux □ 4 h pentru a obține o soluție limpede. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și concentrat în vid pe evaporatorul rotativ pentru a obține un solid cristalin.

Randament: 0.41 g (95 %); ¹H - NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1.81 - 1.84 (m, 1H), 2.24 - 2.32 (m, 1H), 3.10 - 3.16 (m, 1H), 3.36 - 3.41 (m, 2H), 3.46 - 3.53 (m, 3H), 4.09 - 4.18 (m, 2H), 4.32 - 4.38 (m, 1H), 5.05 - 5.17 (d, J = 47.8 Hz, 1H), 7.04 - 7.06 (d, J = 8.89 Hz, 1H), 7.17 - 7.18 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.33 - 7.36 (m, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 3H), 7.88 - 7.89 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 8.73 (bs, 1H), 9.52 (bs, 1H); Masa (m/z): 377.0 (M+H)⁺; HPLC (% puritate): 99.93.

Exemplul 2:

7-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (varf I)

Compusul de mai sus s-a preparat din *tert*-butil 4-(7-fenilsulfonil-2,3-dihidrobazo[1,4]oxazin-4-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilat (**Intermediar 7** (varf I)) urmand procedura experimentală din Exemplul 1.

¹H - NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1.87 - 1.90 (m, 1H), 1.97 - 2.09 (m, 1H), 3.04 - 3.10 (m, 2H), 3.37 - 3.39 (m, 3H), 3.63 - 3.66 (m, 1H), 4.14 - 4.18 (m, 2H), 4.46 - 4.48 (m, 1H), 5.00 - 5.15 (m, 1H), 7.07 - 7.11 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.15 - 7.16 (d, J = 1.69 Hz, 1H), 7.34 - 7.36 (dd, J = 1.27, 8.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 3H), 7.87 - 7.89 (d, J = 7.38 Hz, 2H), 8.56 (bs, 1H), 9.38 (bs, 1H); Masa (m/z): 377.2 (M+H)⁺; HPLC (% puritate): 99.96.

Exemplul 3:

7-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (varf II)

Compusul de mai sus s-a preparat din *tert*-butil 4-(7-fenilsulfonil-2,3-dihidrobazo[1,4]oxazin-4-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilat (**Intermediar 7** (varf II)) urmand procedura experimentală din Exemplul 1.

¹H - NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1.89 - 1.90 (m, 1H), 1.99 - 2.02 (m, 1H), 3.07 - 3.16 (m, 2H), 3.39 - 3.40 (m, 3H), 3.64 - 3.66 (m, 1H), 4.13 - 4.19 (m, 2H), 4.46 - 4.48 (m, 1H), 5.13 - 5.15 (m, 1H), 7.09 - 7.11 (d, J = 8.91 Hz, 1H), 7.15 - 7.16 (d, J = 2.61 Hz, 1H), 7.34 - 7.36 (dd, J = 1.76, 8.75 Hz, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 3H), 7.87 - 7.89 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 8.53 (bs, 1H), 9.34 (bs, 1H); Masa (m/z): 377.2 (M+H)⁺; HPLC (% puritate): 94.00.

Exemplul 4:

7-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (varf IV)

Compusul de mai sus s-a preparat din *tert*-butil 4-(7-fenilsulfonil-2,3-dihidrobazo[1,4]oxazin-4-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilat (**Intermediar 7** (varf IV)) urmand procedura experimentală din Exemplul 1.

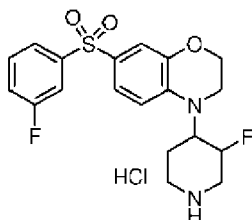
¹H - NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1.81 - 1.84 (m, 1H), 2.27 - 2.34 (m, 1H), 3.12 - 3.15 (m, 1H), 3.37 - 3.52 (m, 5H), 4.10 - 4.16 (m, 2H), 4.31 - 4.37 (m, 1H), 5.05 - 5.17 (d, J = 47.8 Hz, 1H), 7.05 - 7.07 (d, J = 8.86 Hz, 1H), 7.17 - 7.17 (d, J = 1.99 Hz, 1H), 7.33 - 7.35 (dd, J = 1.87, 8.66

Hz, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 3H), 7.87 - 7.89 (d, J = 7.38 Hz, 2H), 8.68 (bs, 1H), 9.66 (bs, 1H); Masa (m/z): 377.2 (M+H)⁺; HPLC (% puritate): 99.63.

Exemple 5 - 8: Compușii din exemplele 5 - 8 s-au preparat urmand procedurile experimentale descrise in exemplele 1 - 4, cu unele variații neesențiale folosind intermediari corespunzători.

Exemplul 5:

7-(3-Fluorofenilsulfonil)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (varf I)



¹H - NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1.90 - 2.01 (m, 2H), 3.05 - 3.15 (m, 3H), 3.34 - 3.39 (m, 2H), 3.64 - 3.67 (m, 1H), 4.12 - 4.19 (m, 2H), 4.45 - 4.49 (m, 1H), 4.94 - 5.13 (m, 1H), 7.08 - 7.10 (d, J = 8.90 Hz, 1H), 7.20 - 7.21 (d, J = 2.09 Hz, 1H), 7.37 - 7.40 (dd, J = 2.04, 8.75 Hz, 1H), 7.49 - 7.51 (m, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.71 - 7.75 (m, 2H), 9.09 (bs, 1H), 9.29 (bs, 1H); Masa (m/z): 395.2 (M+H)⁺; HPLC (% puritate): 99.8.

Exemplul 6:

7-(3-Fluorofenilsulfonil)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (varf II)

¹H - NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1.90 - 2.01 (m, 2H), 3.06 - 3.15 (m, 3H), 3.35 - 3.39 (m, 2H), 3.64 - 3.67 (m, 1H), 4.12 - 4.19 (m, 2H), 4.45 - 4.50 (m, 1H), 4.94 - 5.10 (m, 1H), 7.08 - 7.10 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.21 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.37 - 7.40 (dd, J = 2.02, 8.74 Hz, 1H), 7.46 - 7.51 (m, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 7.71 - 7.75 (m, 2H), 9.09 (bs, 1H), 9.29 (bs, 1H); Masa (m/z): 395.2 (M+H)⁺; HPLC (% puritate): 99.8.

Exemplul 7:

7-(3-Fluorofenilsulfonil)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (varf III)

¹H - NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1.81 - 1.84 (m, 1H), 2.17 - 2.31 (m, 1H), 3.12 - 3.15 (m, 1H), 3.31 - 3.36 (m, 2H), 3.46 - 3.57 (m, 3H), 4.11 - 4.17 (m, 2H), 4.29 - 4.40 (m, 1H), 5.50 - 5.17 (d, J = 47.68 Hz, 1H), 7.02 - 7.04 (d, J = 8.87 Hz, 1H), 7.22 - 7.22 (d, J = 1.69 Hz, 1H), 7.37 - 7.39 (dd, J = 1.52, 8.68 Hz, 1H), 7.47 - 7.51 (m, 1H), 7.60 - 7.65 (m, 1H), 7.72 - 7.76 (m, 2H), 8.45 - 8.68 (bs, 1H), 9.36 (bs, 1H); Masa (m/z): 395.2 (M+H)⁺; HPLC (% puritate): 99.39.

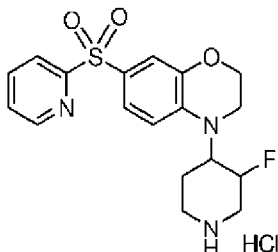
Exemplul 8:

7-(3-Fluorofenilsulfonil)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (varf IV)

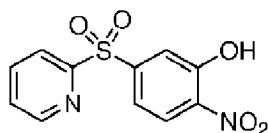
¹H - NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1.81 - 1.84 (m, 1H), 2.25 - 2.31 (m, 1H), 3.11 - 3.13 (m, 1H), 3.32 - 3.36 (m, 2H), 3.46 - 3.57 (m, 3H), 4.13 - 4.14 (m, 2H), 4.28 - 4.40 (m, 1H), 5.05 - 5.17 (d, J = 47.71 Hz, 1H), 7.01 - 7.03 (d, J = 8.74 Hz, 1H), 7.22 - 7.22 (d, J = 1.65 Hz, 1H), 7.37 - 7.39 (m, 1H), 7.47 - 7.51 (m, 1H), 7.59 - 7.65 (m, 1H), 7.72 - 7.76 (m, 2H), 8.66 (bs, 1H), 9.24 (bs, 1H); Masa (m/z): 395.2 (M+H)⁺; HPLC (% puritate): 98.78.

Exemplul 9:

Racemic- 4-(3-Fluoropiperidin-4-il)-7-(piridin-2-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat



Etapa 1: 2-Nitro-5-(piridin-2-sulfonil)fenol



NaIO₄ (29 g, 0.13 mol) s-a adăugat într-un amestec agitat de 2-nitro-5-(piridin-2-ilsulfanil) fenol (6.8 g, 0.027 mol) în IPA:H₂O (100 mL:200 mL) și amestecul de reacție s-a lăsat în reflux 24 h. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, extras folosind DCM (150 mL x 3). Extractele organice au fost combinate, uscate cu anhidru Na₂SO₄, filtrate și concentrate pe evaporatorul rotativ pentru a obține masa brută care a fost purificată prin cromatografie în coloană folosind acetat de etil: n-hexan (30:70) pentru a obține 2-nitro-5-(piridin-2-sulfonyl)-fenol. Randament: 6.2 g (81%); ¹H - NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 7.45 - 7.48 (m, 1H), 7.69 - 7.75 (m, 2H), 8.02 - 8.04 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 8.16 - 8.28 (m, 2H), 8.72 - 8.73 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 11.96 (bs, 1H); Masa (m/z): 279.2 (M-H)⁺.

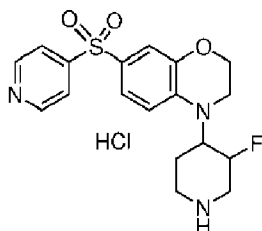
Racemic- 4-(3-Fluoropiperidin-4-il)-7-(piridin-2-sulfonyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat

Compusul de mai sus a fost sintetizat urmand procedurile experimentale descrise pentru intermediarii 4 - 6, cu unele variații neesențiale folosind 2-nitro-5-(piridin-2-sulfonyl) fenol (obținut în etapa de mai sus) și intermediari corespunzători.

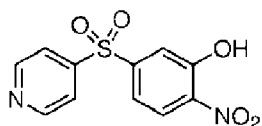
¹H - NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 1.82 - 1.85 (m, 1H), 2.24 - 2.32 (m, 1H), 3.11 - 3.15 (m, 2H), 3.47 - 3.53 (m, 4H), 4.09 - 4.18 (m, 2H), 4.30 - 4.39 (m, 1H), 5.06 - 5.18 (d, J = 47.81 Hz, 1H), 7.04 - 7.07 (d, J = 8.86 Hz, 1H), 7.17 - 7.17 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.33 - 7.36 (dd, J = 1.84, 8.68 Hz, 1H), 7.61 - 7.64 (m, 1H), 8.06 - 8.11 (m, 2H), 8.66 - 8.70 (m, 2H), 9.49 (bs, 1H); Masa (m/z): 378.2 (M+H)⁺; HPLC (% puritate): 97.54.

Exemplul 10:

Racemic-4-(3-Fluoropiperidin-4-il)-7-(piridin-4-sulfonyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat



Etapă 1: 2-Nitro-5-(piridin-4-sulfonyl)fenol



Compusul de mai sus a fost sintetizat din 2-nitro-5-(piridin-4-ilsulfanil)fenol urmand procedura descrisă în etapa 1 din exemplul 9.

Randament: 1.4 g (95%); ¹H - NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 7.53 - 7.55 (d, J = 8.04 Hz, 1H), 7.66 - 7.67 (m, 1H), 7.91 - 7.93 (m, 2H), 8.05 - 8.07 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 8.90 - 8.92 (m, 2H), 12.03 (bs, 1H); Masa (m/z): 279.2 (M-H)⁺.

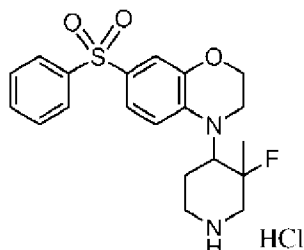
Racemic-4-(3-Fluoropiperidin-4-il)-7-(piridin-4-sulfonyl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat

Compusul de mai sus a fost sintetizat urmand procedurile experimentale descrise pentru intermediarii 4 - 6, cu unele variații neesențiale folosind 2-nitro-5-(piridin-4-sulfonyl)fenol (obținut în etapa de mai sus) și intermediari corespunzători.

Masa (m/z): 378.4 (M+H)⁺.

Exemplul 11:

7-Fenilsulfonyl-4-(3-fluoro-3-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (primul izomer de eluare)

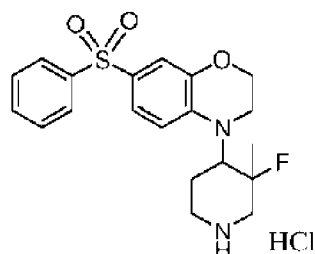


Acest exemplu a fost preparat urmand procedurile experimentale descrise pentru intermediarul 6, cu unele variații neesențiale folosind intermediari corespunzători.

- ¹H - NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1.46 - 1.52 (d, J = 24.5 Hz, 3H), 2.02 - 2.05 (m, 2H), 3.07 - 3.08 (m, 1H), 3.29 - 3.31 (m, 2H), 3.39 - 3.47 (m, 3H), 4.12 - 4.18 (m, 2H), 4.39 - 4.45 (m, 1H), 7.07 - 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.81 Hz, 1H), 7.30 - 7.33 (dd, J = 1.5, 8.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.63 (m, 3H), 7.85 - 7.87 (d, J = 7.49 Hz, 2H), 8.97 (bs, 1H), 9.63 (bs, 1H); Masa (m/z): 391.3 (M+H)⁺; HPLC (% puritate): 99.79.

Exemplul 12:

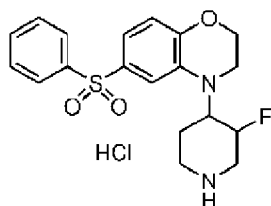
- 7-Fenilsulfonil-4-(3-fluoro-3-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (al doilea izomer de eluare)**



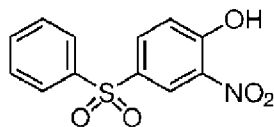
- ¹H - NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1.26 - 1.32 (d, J = 22.3 Hz, 3H), 1.76 - 1.79 (m, 1H), 2.17 - 2.26 (m, 1H), 3.05 - 3.10 (m, 1H), 3.32 - 3.49 (m, 5H), 4.08 - 4.20 (m, 2H), 4.29 - 4.39 (m, 1H), 7.12 - 7.15 (, 2H), 7.31 - 7.33 (dd, J = 1.53, 8.67 Hz, 1H), 7.54 - 7.64 (m, 3H), 7.87 - 7.89 (d, J = 7.44 Hz, 2H), 8.66 (bs, 1H), 9.53 (bs, 1H); Masa (m/z): 391.3 (M+H)⁺; HPLC (% puritate): 99.07.

Exemplul 13:

- Racemic- 6-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat**

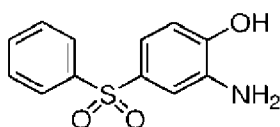


Etapa 1: 4-Fenilsulfonil-2-nitro fenol



- AlCl₃ (7.2 g, 0.53 mol) s-a adăugat în 2-nitrofenol (5 g, 0.035 mol) la temperatura camerei cu agitare mecanică, s-a menținut □15 min, apoi s-a adăugat clorură de benzensulfonil (7.6 g, 0.043 mol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 140°C și menținut 3 h pentru a obține un material gros, de culoare închisă. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, adăugat în apă rece (250 mL), extras cu acetat de etil (100 mL x 3). Extractele organice au fost combinate, uscate cu Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate pe evaporatorul rotativ pentru a obține masa brută care a fost purificată prin cromatografie în coloană folosind acetat de etil: n-hexan (20:80) pentru a obține 4-fenilsulfonil-2-nitro fenol.

- Randament: 4.3 g (43 %); ¹H - NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7.28 - 7.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 2H), 7.67 - 7.71 (m, 1H), 7.95 - 7.97 (d, J = 8.81 Hz, 2H), 8.02 - 8.04 (dd, J = 2.18, 8.95 Hz, 1H), 8.40 - 8.41 (d, J = 2.14 Hz, 1H).

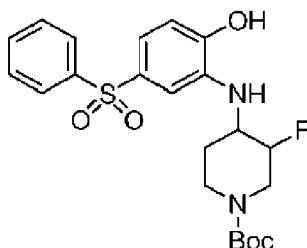
Etapa 2: 2-Amino-4-fenilsulfonil fenol

5 Compusul de mai sus a fost sintetizat din 4-fenilsulfonil-2-nitro fenol urmand procedura descrisă pentru intermediarul 3.

Randament: 3.4 g (89 %); ^1H - NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 5.03 (bs, 2H), 6.74 - 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 - 7.00 (dd, J = 2.12, 8.16 Hz, 1H), 7.07 - 7.08 (d, J = 2.08 Hz, 1H), 7.54 - 7.63 (m, 3H), 7.79 - 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 10.2 (bs, 1H); Masa (m/z): 248.4 (M-H) $^+$.

Etapa 3: tert-Butil 4-(5-fenilsulfonil-2-hidroxi fenilamino)-3-fluoro piperidin-1-carboxilat

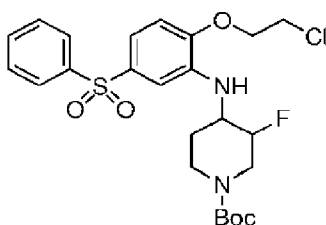
10



Compusul de mai sus a fost sintetizat din 2-amino-4-fenilsulfonil fenol urmand procedura descrisă pentru intermediarul 4. Acest compus a fost izolat ca un amestec diastereomic.

Randament: 2.4 g (85 %); Masa (m/z): 449.1 (M-H) $^+$.

15

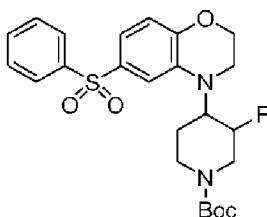
Etapa 4: tert-Butil 4-[5-fenilsulfonil-2-(2-cloroetoxi)fenilamino]-3-fluoropiperidin-1-carboxilat

20 Compusul de mai sus a fost sintetizat din tert-butyl 4-(5-fenilsulfonil-2-hidroxi-fenilamino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilat urmând procedura descrisă pentru intermediarul 5. Acest compus a fost izolat ca un amestec diastereomic.

Randament: 1.87 g (68 %); HPLC (40.3%, 53.7%); Masa (m/z): 513.2 (M+H) $^+$.

Etapa 5: tert-Butil 4-(6-fenilsulfonil-3,4-dihidro benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-fluoro piperidin-1-carboxilat

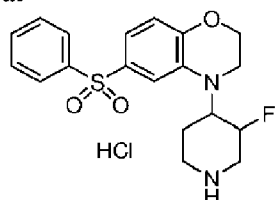
25



Compusul de mai sus a fost sintetizat din tert-butyl 4-[5-fenilsulfonil-2-(2-cloroetoxi)fenilamino]-3-fluoro piperidin-1-carboxilat urmând procedura descrisă pentru intermediarul 6. Acest compus a fost izolat ca un amestec diastereomic.

30

Randament: 0.39 g (23 %); HPLC (40.3%, 53.7%); Masa (m/z): 477.2 (M+H) $^+$.

Etapa 6: Racemic-6-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat

Compusul de mai sus a fost sintetizat din *tert*-butil 4-(6-fenilsulfonil-3,4-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilat urmând procedura descrisă în exemplul 1. Acest compus a fost izolat ca un amestec diastereomeric.

Randament: 0.62 g (87 %); HPLC (47.08%, 47.30%); Masa (m/z): 377.2 (M+H)⁺.

5 **Exemplul 14 - 17:** exemplele 14 - 17 s-au obținut prin separarea chirală a clorhidratului de 6-fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (Exemplul 13) sub formă de bază liberă folosind metoda de mai jos.

Metodă: ID coloană: 250 x 4.6 mm, 5 μm, CHIRALPAK IC; faza mobilă: 0.1% dietil amină în metanol; debit: 1 mL/min; temp: 25°C; lungime de undă: 243 nM.

10 **Exemplul 14:**

6-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina (varf I)

HPLC chiral 93.5%, (RT: 5.2 min), Masa (m/z): 377.1 (M+H)⁺.

Exemplul 15:

6-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina (varf II)

15 HPLC chiral 98.1 %, (RT: 5.9 min), Masa (m/z): 377.5 (M+H)⁺.

Exemplul 16:

6-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina (varf III)

HPLC chiral 96.50%, (RT: 8.1 min), Masa (m/z): 377.1 (M+H)⁺.

Exemplul 17:

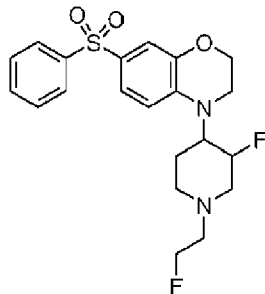
20 **6-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina (varf IV)**

HPLC chiral 98.1 %, (RT: 15.1 min), Masa (m/z): 377.0 (M+H)⁺.

Exemplul 18:

7-Fenilsulfonil-4-[3-fluoro-1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (varf III)

25

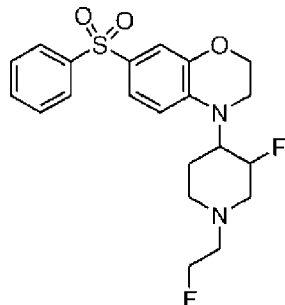


Cs₂CO₃ (0.097 g, 0.0003 mol) s-a adăugat într-o soluție agitată de 7-fenilsulfonil-4-(3-fluoro piperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (0.04 g, 0.00009 mol, Exemplul 1) și 1-bromo-2-fluoroetan (0.037 g, 0.0003 mol) în acetonitril (5 mL) și s-a lăsat în reflux 8 h. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, turnat în apă (5 mL) și extras cu acetat de etil (15 mL x 3). Extractele organice au fost combinate, uscate cu Na₂SO₄ anhidru, filtrate și concentrate pe evaporatorul rotativ pentru a obține masa brută care a fost purificată prin cromatografie în coloană folosind acetat de etil: metanol (2:98) în compusul de mai sus.

35 Randament: 0.028 g (70%), ¹H - NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1.26 - 1.32 (d, J = 22.3 Hz, 3H), 1.76 - 1.79 (m, 1H), 2.17 - 2.26 (m, 1H), 3.05 - 3.10 (m, 1H), 3.32 - 3.49 (m, 5H), 4.08 - 4.20 (m, 2H), 4.29 - 4.39 (m, 1H), 7.12 - 7.15 (, 2H), 7.31 - 7.33 (dd, J = 1.53, 8.67 Hz, 1H), 7.54 - 7.64 (m, 3H), 7.87 - 7.89 (d, J = 7.44 Hz, 2H), 8.66 (bs, 1H), 9.53 (bs, 1H); Masa (m/z): 423.1 (M+H)⁺; HPLC (% puritate): 99.07.

Exemplul 19:

40 **7-Fenilsulfonil-4-[3-fluoro-1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (varf IV)**



Compusul de mai sus a fost sintetizat din 7-fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (Exemplul 4) urmând procedura descrisă în Exemplul 18. Randament: 0.031 g (75 %); ^1H - NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 1.62 - 1.68 (m, 1H), 2.40 - 2.44 (m, 2H), 2.78 - 2.86 (m, 2H), 3.16 - 3.18 (m, 1H), 3.30 - 3.33 (m, 1H), 3.45 - 3.48 (m, 2H), 3.59 - 3.63 (m, 1H), 3.64 - 3.69 (m, 1H), 4.14 - 4.17 (m, 2H), 4.53 - 4.57 (m, 1H), 4.65 - 4.69 (m, 1H), 4.82 - 4.94 (d, $J = 49.35$ Hz, 1H), 6.56 - 6.58 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.29 - 7.30 (m, 1H), 7.11 - 7.52 (m, 4H), 7.89 - 7.91 (d, $J = 7.27$ Hz, 2H); Masa (m/z): 423.4 ($M+H$) $^+$; HPLC (% puritate): 98.71.

Exemplul 20:

10 Determinarea K_b pentru receptorul 5-HT $_6$:

S-a folosit o linie celulară CHO stabilă care exprimă receptor 5-HT $_6$ uman recombinant și sistem reporter pCRE-Luc pentru testul pe bază de celule. Testul oferă o metodă non-radioactivă de determinare a legării unui compus de GPCR. În acest test specific, se măsoară nivelul AMP ciclic intracelular modulat de activarea sau inhibarea receptorului. Celulele recombinante cuprind gena reporter luciferaza sub controlul elementului de răspuns cAMP. Celulele de mai sus au fost așezate în plăci albe, cu fund transparent, cu 96 de godeuri la o densitate de 5×10^4 celule/godeu, folosind mediu Hams F12 conținând 10% ser bovin fetal (FBS) și s-au incubat peste noapte la 37°C și 5 %CO $_2$, după care au fost private de ser 18 - 20 h. În celule s-au adăugat concentrații în creștere ale compusului testat împreună cu 10 μM serotonină în OptiMEM. Incubarea a continuat la 37°C în incubator CO $_2$ timp de 4 ore. După 4 ore celulele au fost lizate folosind tampon de liză și s-a adăugat tampon pentru testul luciferazei în fiecare godeu, cu înregistrarea numărului pe secundă folosind un contor de luminescență. Din numărul pe secunde (CPS) obținut, s-a calculat legarea procentuală considerând 10 μM 5-HT legare 100% și vehicul legare 0%. Valorile de legare procentuală s-au reprezentat față de concentrațiile de compus și datele au fost analizate folosind un program de ajustare a curbelor iterativă, neliniară, software Graph pad Prism 4. Valorile K_b au fost calculate folosind concentrația agonistului folosit în test.

Referințe:

- Br. J. Pharmacol. 2006, 148, 1133-1143.
30 Mol. Brain Res. 2001, 90, 110-117.

Determinarea legării 5-HT $_{2A}$:

Preparatul membranal din linia celulară 5-HT $_{2A}$ umană recombinantă (nr. cat. ES-313-M400UA) și radioligandul Ketanserin Clorhidrat, [Etilen- ^3H](R-41468) (nr. cat. NET791250UC) s-au achiziționat de la Perkin Elmer. Toți ceilalți reactivi folosiți în prepararea tampon s-au achiziționat de la Sigma. Concentrația finală a ligandului a fost 1.75 nM; determinantul nespecific a fost 1-NP [10 μM] și proteina membranală 5-HT $_{2A}$ (5 $\mu\text{g/godeu}$). 1-NP s-a folosit ca un control pozitiv. Reacțiile s-au efectuat în 67 mM Tris pH 7.6 conținând 0.5 mM tampon EDTA 60 de minute la 25°C. Reacția a fost oprită prin filtrare rapidă urmată de șase spălări ale amestecului de legare folosind placa de recoltare cu 96 de godeuri (Millipore nr. cat. MSFBNXB50) preacoperite cu 0.33% polietilenimină. Placa a fost uscată și s-a determinat radioactivitatea legată colectată pe filtre prin contorizarea scintilațiilor folosind MicroBeta TriLux. Legarea radioligandului în prezența compusului nemarcat a fost exprimată ca procent din legarea totală și s-a reprezentat față de concentrația log a compusului. Valorile K_i s-au determinat folosind un program de ajustare a curbelor iterativă, neliniară, software Graph pad Prism 4.

45 Referință:

J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993, 265, 1272-1279.

Tabel 1: Date *in-vitro*

Nr. exemplu	5-HT $_6$ K_b (nM)	5-HT $_{2A}$ K_i (nM)
1	0.04	130.4
2	0.4	261.6
3	0.09	112.6
4	0.4	3934
7	<0.1	19.73
8	18.96	803.6
15	1.25	1660

Nr. exemplu	5-HT ₆ K _b (nM)	5-HT _{2A} K _i (nM)
17	1.79	907
Exemplu comparativ	0.1	9.02

Concluzie:

Datele de mai sus arată limpede că aceși compuși din prezenta invenție prezintă selectivitate mare față de receptorul 5-HT_{2A} comparativ cu exemplul comparativ din US7378415.

Exemplu comparativ:5 **7-Fenilsulfonil-4-(piperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina.**

Exemplul comparativ este sintetizat conform procedurii US7378415.

Exemplul 21:**Studiu farmacocinetic pe rozătoare**

10 S-au folosit șobolani Wistar masculi (260 ± 50 grame) ca animale experimentale. Animalele au fost adăpostite individual în cuști de polipropilenă. Cu două zile înaintea studiului, șobolanii Wistar masculi au fost anesteziați cu izofluran pentru amplasarea chirurgicală a cateterului pe vena jugulară. Șobolanii au fost repartizați aleatoriu pentru dozaj oral (3 mg/kg) și intravenos (1 mg/kg) (n = 3/grup) și au fost ținuti nemâncați peste noapte înaintea dozajului oral (p.o.). Șobolanii alocați dozajului intravenos au primit însă hrană și apă *ad libitum*.

15 La intervalul predeterminat, s-a prelevat sânge prin vena jugulară, care a fost completat cu un volum echivalent de ser fiziologic normal. Sangele colectat a fost transferat într-un tub eppendorf etichetat conținând 10 μL de heparină ca un anticoagulant. În mod tipic probele de sange s-au colectat la următoarele intervale: 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, și 24 de ore post doză. Sangele a fost centrifugat la 4000 rpm timp de 10 minute. Plasma a fost separată și depozitată
20 congelată la -80°C până la analiză. Concentrațiile compușilor testați au fost cuantificate prin metoda LC-MS/MS calificată folosind tehnica de extracție adecvată. Compușii testați au fost cuantificați în intervalul de calibrare de circa 1-1000 ng/mL în plasmă. Probele din studiu au fost analizate folosind probe de calibrare din lot și probe de control al calității răspândite prin lot.

25 Parametrii farmacocinetici C_{max}, AUC_t, T_{1/2}, clearance-ul și biodisponibilitatea (F) au fost calculați prin model necompartimental standard folosind pachetul software Pheonix WinNonlin versiunea 6.2 sau 6.4.

Tabel 2: Profil farmacocinetic

Nr. exemplu.	ROA	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng.hr/mL)	T _{1/2} (hr)	Clearance (mL/min/kg)	F (%)
1	oral (gavaj)	84 ± 14	1004 ± 15	5.6 ± 0.9	-	81 ± 1
	intravenos (bolus)	-	412 ± 37	4.5 ± 0.1	40 ± 3	

30 **Exemplul 22:****Studiul de pătrundere în creierul rozătoarelor**

S-au folosit șobolani Wistar masculi (260 ± 40 grame) ca animale experimentale. Au fost adăpostite trei animale în fiecare cușcă. Animalele au primit apă și hrană *ad libitum* pe durata experimentului și au fost ținute într-un ciclu lumină/întuneric de 12 ore.

35 Pătrunderea în creier a fost stabilită în mod individual la șobolani. Cu o zi înaintea dozajului, șobolanii Wistar masculi au fost aclimatizați și grupați aleatoriu în funcție de greutate. La fiecare interval de timp (0.50, 1 și 2 h) s-au folosit n=3 animale.

40 Compușii testați au fost preparați în mod adecvat și administrați oral (bază liberă echivalentă) la 3 mg/kg. Probele de sânge au fost colectate prin puncție cardiacă folosind anestezie cu izofluran. Animalele au fost sacrificate pentru a colecta țesut cerebral. S-a separat plasma și probele de creier au fost omogenizate și depozitate congelate la -20°C până la analiză. Concentrațiile compușilor testați în plasmă și creier au fost determinate prin metoda LC-MS/MS.

45 Compușii testați au fost cuantificați în probele omogenizate de plasmă și creier prin metoda LC-MS/MS validată folosind tehnica de extracție adecvată. Compușii testați au fost cuantificați în intervalul de calibrare de 1-1000 ng/mL în omogenizat de plasmă și creier. Probele din studiu au fost analizate folosind probe de calibrare din lot și probe de control al calității răspândite prin lot. S-a calculat raportul creier-plasmă (Cb/Cp).

Tabel 3: Datele pătrunderii în sânge și creier

Nr. exemplu	Pătrundere în creierul șobolanilor la o singură doză (C_b/C_p) la 3 mg/kg, <i>p.o.</i>
1	0.78 ± 0.20

Exemplul 23:**Modelul de recunoaștere a obiectelor**

Proprietățile de îmbunătățire a cogniției ale compușilor din prezenta invenție au fost estimate folosind un model animal de cogniție, adică modelul de recunoaștere a obiectelor.

Ca animale experimentale s-au folosit șobolani Wistar masculi ($\square$ 230 - 280 grame). În fiecare cușcă au fost incluse patru animale. Animalele au avut un regim alimentar cu privare de 20% începând cu o zi înaintea experimentului, apa a fost disponibilă *ad libitum* pe durata experimentului și animalele au fost ținute la un ciclu lumină/întuneric de 12 ore. Șobolanii au fost obișnuiți cu arene individuale timp de 20 de ore în absența oricăror obiecte.

Un grup de 12 șobolani a primit vehicul (1 mL/Kg) oral și un alt set de animale a primit compus din formula (I) oral cu treizeci de minute înaintea testului de familiarizare (T1) și de selecție (T2).

Experimentul a fost efectuat într-un camp deschis de 50 x 50 x 50 cm din material acrilic. În faza de familiarizare, (T1), șobolanii au fost amplasați individual în câmpul deschis timp de 3 minute, în care au fost poziționate două obiecte identice (sticle din plastic, 12.5 cm înălțime x 5.5 cm diametru) acoperite cu bandă galbenă (a1 și a2) în două colțuri alăturate (la 10 cm de pereți). După 24 de ore din testul (T1), aceiași șobolani au fost amplasați în aceeași arenă precum în testul T1. În faza de selecție (T2) șobolanii au fost lăsați să exploreze câmpul deschis timp de 3 minute în prezența unui obiect familiar (a3) și a unui obiect nou (b) (recipient din sticlă de culoarea chihlimbarului, înălțime de 12 cm și diametru de 5 cm). În timpul testului T1 și T2, explorările fiecărui obiect (definite ca adulmecare, lins, ros sau mișcarea mustăților cu nasul orientat către obiect la o distanță mai mică de 1 cm) au fost înregistrate separat cu un cronometru.

T1 este timpul total de explorare a obiectelor familiare (a1 + a2).

T2 este timpul total de explorare a obiectului familiar și a obiectului nou (a3 + b).

Referință:

Behavioural Brain Research, 1988, 31, 47-59.

Tabel 4: datele modelului de recunoaștere a obiectelor

Nr. exemplu	Doză mg/kg, <i>p.o.</i>	Medie timp de explorare $\pm$ S.E.M (sec)		Inferență
		Obiect familiar	Obiect nou	
1	0.1	7.03 ± 1.1	12.16 ± 0.72	Activă

Exemplul 24:**Toxicologie neclinică**

Siguranța exemplului 1 din prezenta invenție și a exemplului comparativ din US7378415 s-a evaluat în studiul de toxicitate la doze repetate la șobolani.

Ca animale experimentale s-au folosit șobolani femele pentru evaluarea profilului de toxicitate al exemplului 1 din prezenta invenție și al exemplului comparativ din US7378415.

În timpul studiului, șobolanii femele au primit doze în creștere minim 4 zile. Evaluarea toxicității s-a făcut cu privire la mortalitate, observații clinice, modificarea greutateii corporale, consumul de hrană, patologia clinică și anatomică. Au fost estimate și expunerile sistemice pentru ambii compuși. Toate variabilele cantitative se compară cu grupul de control folosind ANOVA unifactorială, urmată de test post-hoc Dunnet, software GraphPad Prism versiunea 4, 2003.

Tabel 5: Datele toxicității la șobolani

Nr. probă	Compus	Doza maximă tolerată	Observații	Toxicitate la doze repetate (4/7 zile) (NOAEL, mg/kg)	C _{max}	AUC
1	Exemplul 1	≥300 mg/kg	Nici un deces până la cea mai mare doză testată de 300 mg/kg	Toxicitate la doze repetate 4 zile NOAEL 300 mg/kg	2420 ng/mL	38100 ng [□] h/mL
2	Exemplul comparativ din US737841 5	30 mg/kg	Mortalitate la ≥100 mg/kg în ziua 2 de dozaj	Toxicitate la doze repetate 7 zile - NOAEL 30 mg/kg	280 ng/mL	4050 ng [□] h/mL

Rezultate:

- 5 La specia preclinică testată, exemplul 1 a prezentat profil de siguranță surprinzător de superior față de exemplul comparativ din US7378415. În studiul în care s-a folosit exemplul 1, nu s-au observat decese la doze de până la 300 mg/kg și expuneri plasmatice de până la 38100 ng[□]h/mL (AUC). Dimpotrivă, în studiul în care s-a evaluat exemplul comparativ din US7378415, s-au observat decese la doze >100 mg/kg în a doua zi de dozaj și la concentrații plasmatice de 4050 ng[□]h/mL (AUC).

Exemplul 25:**Evaluarea modulării acetilcolinei în hipocampus ventral al șobolanilor Wistar masculi****Procedura experimentală:**

- 15 Patru grupuri de șobolani Wistar masculi (greutate corporală de 240 - 300 g) au primit stereotaxic un implant cu o canulă de microdializă în hipocampus ventral (AP: -5.2 mm, ML: + 5.0 mm, DV: -3.8 mm) sub anestezie cu izofluran. S-au luat coordonatele conform atlasului pentru creierul șobolanilor (Paxinos & Watson 2004) cu puncte de referință luate de la bregmă și vertical de la craniu. Șobolanii au fost lăsați să se recupereze individual patru zile într-un recipient din plexiglas cu fund rotund, cu acces liber la hrană și apă.

- 20 După recuperare 4-5 zile, șobolanii Wistar masculi au fost conectați la un centru rotativ dual cu două canale acoperite cu cuarț (Instech, UK) pe un balansier, care a permis mișcarea nerestricționată a animalului. Cu șaisprezece ore înaintea debutului studiului, s-a introdus o sondă de microdializă pre-echilibrată (membrană de dializă de 4 mm) în hipocampus ventral prin canula de ghidare. În ziua studiului, s-a efectuat o perfuzie cu lichid cefalorahidian artificial (aCSF; NaCl 147 mM, KCl 3 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 2H₂O 1.3 mM, NaH₂PO₄·2H₂O 0.2 mM și Na₂HPO₄·7H₂O 1 mM, pH 7.2) la un debit de 1.5 μL/min și s-a menținut o perioadă de stabilizare de 2 h. S-au colectat cinci probe bazale la intervale de 20 min înainte de tratamentul cu exemplul 1 (10 mg/kg, p.o.) sau vehicul.

- 25 Pentru două grupuri de șobolani Wistar masculi, s-a administrat donepezil (1 mg/kg, s.c.) la 30 min după administrarea exemplului 1 și pentru un alt grup de șobolani s-a administrat o combinație de donepezil (1 mg/kg, s.c.) + memantină (1 mg/kg, s.c.) la 30 min după administrarea exemplului 1. Probele de dializat s-au colectat o perioadă suplimentară de 4 ore post tratament cu exemplul 1. Probele de dializat s-au depozitat la sub -50°C înainte de analiză.

Cuantificarea acetilcolinei

- 35 Acetilcolina în dializat a fost cuantificată folosind metoda LC-MS/MS în intervalul de calibrare de 0.099 nmol/L - 70.171 nmol/L.

Analiza statistică

- 40 Toate datele de microdializă pentru acetilcolină s-au reprezentat ca modificare procentuală față de concentrațiile bazale medii de dializat, 100% fiind definit ca medie a cinci valori pre-doză. Modificarea procentuală a nivelurilor de acetilcolină s-a comparat cu donepezil individual și combinația de donepezil și memantină folosind analiza bifactorială a varianței (timp și tratament), urmată de post-test Bonferroni. S-au calculat valorile zonei de sub curbă (AUC)

pentru modificarea procentuală a nivelurilor de acetilcolină și semnificația statistică între valoarea AUC medie s-a comparat față de tratamentul cu donepezil individual sau combinația de donepezil și memantină prin ANOVA unifactorială, urmată de testul Dunnett. Semnificația statistică a fost considerată la o valoare p mai mică decât 0.05. Amplasarea incorectă a sondei a fost considerată

5 criteriu de respingere a datelor de la animal.

Referință: Paxinos G. & Watson C. (2004) Rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, New York.

Rezultate:

10 (I) Tratamentul cu donepezil (1 mg/kg, s.c.) a produs o creștere a nivelurilor de acetilcolină în hipocamp la maxim $888 \pm 85\%$ din nivelurile de bază. Exemplul 1 (10 mg/kg, p.o.) în combinație cu donepezil (1 mg/kg, s.c.) a produs o creștere semnificativă a nivelurilor de acetilcolină și

15 nivelurile de vârf au ajuns până la $1445 \pm 247\%$ din nivelurile pre-doză (Figura 1a). Valorile medii ale zonei sub curbă (AUC) calculate după tratament cu combinația de exemplu 1 (10 mg/kg, p.o.) și donepezil au fost semnificativ mai mari comparativ cu donepezil (1 mg/kg, s.c.) individual (Figura 1b).

(II) Tratamentul cu combinația de donepezil (1 mg/kg, s.c.) și memantină (1 mg/kg, s.c.) a produs o creștere a nivelurilor de acetilcolină în hipocamp la maxim $1170 \pm 270\%$ din nivelurile de bază. Exemplul 1 (10 mg/kg, p.o.) în combinație cu donepezil (1 mg/kg, s.c.) și memantină (1 mg/kg, s.c.) au produs o creștere semnificativă a nivelurilor de acetilcolină și nivelurile de vârf au

20 ajuns până la $2822 \pm 415\%$ din nivelurile pre-doză (Figura 2 (a)). Valorile medii ale zonei sub curbă (AUC) calculate după tratament cu exemplul 1 (10 mg/kg, p.o.), donepezil (1 mg/kg, s.c.) și memantină (1 mg/kg, s.c.) au fost semnificativ mai mari comparativ cu combinația de donepezil (1 mg/kg, s.c.) și memantină (1 mg/kg, s.c.) (Figura 2 (b)).

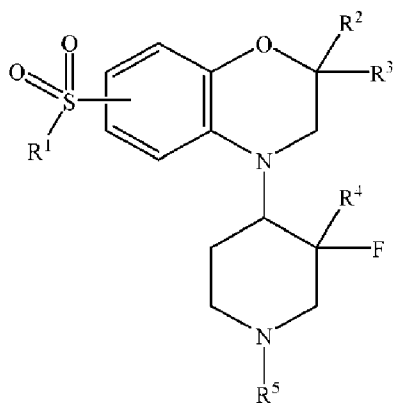
25

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- US-B2- 7 378 415

(57) Revendicări:

1. Un compus de fluoropiperidină din formula (I),



(I)

unde:

R^1 reprezintă fenil sau piridil; unde fenil sau piridil este opțional substituit cu una sau mai multe grupe selectate dintre halogen, (C₁₋₆)-alchil sau halo(C₁₋₆)-alchil;

R^2 reprezintă hidrogen sau (C₁₋₆)-alchil;

R^3 reprezintă hidrogen sau (C₁₋₆)-alchil; sau R^2 și R^3 se pot combina pentru a forma (C₃₋₆)-cicloalchil;

R^4 reprezintă hidrogen, (C₁₋₆)-alchil sau halo(C₁₋₆)-alchil;

R^5 reprezintă hidrogen, (C₁₋₆)-alchil, halo(C₁₋₆)-alchil sau -(CH₂)₀₋₃-(C₃₋₆)-cicloalchil;

sau un stereoisomer sau o formă izotopică sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

2. Compusul conform revendicării 1, unde compusul este selectat din grupul constând din:

7-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
 7-(3-Fluorofenilsulfonil)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
 4-(3-Fluoropiperidin-4-il)-7-(piridin-2-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
 4-(3-Fluoropiperidin-4-il)-7-(piridin-4-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
 7-Fenilsulfonil-4-(3-fluoro-3-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
 6-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina; și
 7-Fenilsulfonil-4-[3-fluoro-1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
 sau un stereoisomer sau o formă izotopică sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

3. Compusul conform revendicării 1 sau 2, unde compusul este selectat din grupul constând din:

7-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat;
 7-(3-Fluorofenilsulfonil)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat;
Racemic-4-(3-Fluoropiperidin-4-il)-7-(piridin-2-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat;
Racemic-4-(3-Fluoropiperidin-4-il)-7-(piridin-4-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat;
 7-Fenilsulfonil-4-(3-fluoro-3-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (primul izomer de eluare);
 7-Fenilsulfonil-4-(3-fluoro-3-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (al doilea izomer de eluare);
Racemic-6-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat;
 6-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
 și
 7-Fenilsulfonil-4-[3-fluoro-1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina.

4. Compusul conform revendicării 1 sau 2, unde compusul este selectat din grupul constând din:

7-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat cu următoarea caracteristică a semnalului spectroscopic într-un spectru de rezonanță magnetică nucleară al hidrogenului (¹H-NMR): ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1.81 - 1.84 (m, 1H), 2.24 - 2.32 (m, 1H), 3.10 - 3.16 (m, 1H), 3.36 - 3.41 (m, 2H), 3.46 - 3.53 (m, 3H), 4.09 - 4.18 (m, 2H), 4.32 - 4.38 (m, 1H), 5.05 - 5.17 (d, J = 47.8 Hz, 1H), 7.04 - 7.06 (d, J = 8.89 Hz, 1H), 7.17 - 7.18 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.33 - 7.36 (m, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 3H), 7.88 - 7.89 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 8.73 (bs, 1H), 9.52 (bs, 1H);

7-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat cu următoarea caracteristică a semnalului spectroscopic într-un spectru ¹H-NMR: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1.87 - 1.90 (m, 1H), 1.97 - 2.09 (m, 1H), 3.04 - 3.10 (m, 2H), 3.37 - 3.39 (m, 3H), 3.63 - 3.66 (m, 1H), 4.14 - 4.18 (m, 2H), 4.46 - 4.48 (m, 1H), 5.00 - 5.15 (m, 1H), 7.07 - 7.11 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.15 - 7.16 (d, J = 1.69 Hz, 1H), 7.34 - 7.36 (dd, J = 1.27, 8.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 3H), 7.87 - 7.89 (d, J = 7.38 Hz, 2H), 8.56 (bs, 1H), 9.38 (bs, 1H);

7-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat cu următoarea caracteristică a semnalului spectroscopic într-un spectru ¹H-NMR: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1.89 - 1.90 (m, 1H), 1.99 - 2.02 (m, 1H), 3.07 - 3.16 (m, 2H), 3.39 - 3.40 (m, 3H), 3.64 - 3.66 (m, 1H), 4.13 - 4.19 (m, 2H), 4.46 - 4.48 (m, 1H), 5.13 - 5.15 (m, 1H), 7.09 - 7.11 (d, J = 8.91 Hz, 1H), 7.15 - 7.16 (d, J = 2.61 Hz, 1H), 7.34 - 7.36 (dd, J = 1.76, 8.75 Hz, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 3H), 7.87 - 7.89 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 8.53 (bs, 1H), 9.34 (bs, 1H);

7-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat cu următoarea caracteristică a semnalului spectroscopic într-un spectru ¹H-NMR: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1.81 - 1.84 (m, 1H), 2.27 - 2.34 (m, 1H), 3.12 - 3.15 (m, 1H), 3.37 - 3.52 (m, 5H), 4.10 - 4.16 (m, 2H), 4.31 - 4.37 (m, 1H), 5.05 - 5.17 (d, J = 47.8 Hz, 1H), 7.05 - 7.07 (d, J = 8.86 Hz, 1H), 7.17 - 7.17 (d, J = 1.99 Hz, 1H), 7.33 - 7.35 (dd, J = 1.87, 8.66 Hz, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 3H), 7.87 - 7.89 (d, J = 7.38 Hz, 2H), 8.68 (bs, 1H), 9.66 (bs, 1H);

7-(3-Fluorofenilsulfonil)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat cu următoarea caracteristică a semnalului spectroscopic într-un spectru ¹H-NMR: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1.90 - 2.01 (m, 2H), 3.05 - 3.15 (m, 3H), 3.34 - 3.39 (m, 2H), 3.64 - 3.67 (m, 1H), 4.12 - 4.19 (m, 2H), 4.45 - 4.49 (m, 1H), 4.94 - 5.13 (m, 1H), 7.08 - 7.10 (d, J = 8.90 Hz, 1H), 7.20 - 7.21 (d, J = 2.09 Hz, 1H), 7.37 - 7.40 (dd, J = 2.04, 8.75 Hz, 1H), 7.49 - 7.51 (m, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.71 - 7.75 (m, 2H), 9.09 (bs, 1H), 9.29 (bs, 1H);

7-(3-Fluorofenilsulfonil)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat cu următoarea caracteristică a semnalului spectroscopic într-un spectru $^1\text{H-NMR}$: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 1.90 - 2.01 (m, 2H), 3.06 - 3.15 (m, 3H), 3.35 - 3.39 (m, 2H), 3.64 - 3.67 (m, 1H), 4.12 - 4.19 (m, 2H), 4.45 - 4.50 (m, 1H), 4.94 - 5.10 (m, 1H), 7.08 - 7.10 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.20 - 7.21 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 7.37 - 7.40 (dd, $J = 2.02$, 8.74 Hz, 1H), 7.46 - 7.51 (m, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 7.71 - 7.75 (m, 2H), 9.09 (bs, 1H), 9.29 (bs, 1H);

7-(3-Fluorofenilsulfonil)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat cu următoarea caracteristică a semnalului spectroscopic într-un spectru $^1\text{H-NMR}$: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 1.81 - 1.84 (m, 1H), 2.17 - 2.31 (m, 1H), 3.12 - 3.15 (m, 1H), 3.31 - 3.36 (m, 2H), 3.46 - 3.57 (m, 3H), 4.11 - 4.17 (m, 2H), 4.29 - 4.40 (m, 1H), 5.50 - 5.17 (d, $J = 47.68$ Hz, 1H), 7.02 - 7.04 (d, $J = 8.87$ Hz, 1H), 7.22 - 7.22 (d, $J = 1.69$ Hz, 1H), 7.37 - 7.39 (dd, $J = 1.52$, 8.68 Hz, 1H), 7.47 - 7.51 (m, 1H), 7.60 - 7.65 (m, 1H), 7.72 - 7.76 (m, 2H), 8.45 - 8.68 (bs, 1H), 9.36 (bs, 1H);

7-(3-Fluorofenilsulfonil)-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat cu următoarea caracteristică a semnalului spectroscopic într-un spectru $^1\text{H-NMR}$: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 1.81 - 1.84 (m, 1H), 2.25 - 2.31 (m, 1H), 3.11 - 3.13 (m, 1H), 3.32 - 3.36 (m, 2H), 3.46 - 3.57 (m, 3H), 4.13 - 4.14 (m, 2H), 4.28 - 4.40 (m, 1H), 5.05 - 5.17 (d, $J = 47.71$ Hz, 1H), 7.01 - 7.03 (d, $J = 8.74$ Hz, 1H), 7.22 - 7.22 (d, $J = 1.65$ Hz, 1H), 7.37 - 7.39 (m, 1H), 7.47 - 7.51 (m, 1H), 7.59 - 7.65 (m, 1H), 7.72 - 7.76 (m, 2H), 8.66 (bs, 1H), 9.24 (bs, 1H);

Racemic-4-(3-Fluoropiperidin-4-il)-7-(piridin-2-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat;

Racemic-4-(3-Fluoropiperidin-4-il)-7-(piridin-4-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat;

7-Fenilsulfonil-4-(3-fluoro-3-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (primul izomer de eluare);

7-Fenilsulfonil-4-(3-fluoro-3-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat (al doilea izomer de eluare);

Racemic-6-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina clorhidrat;

6-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina cu un timp de retenție

(RT) de 5.2 min într-o metodă de separare cromatografică în coloană chirală: ID coloană: 250 x 4.6 mm, 5 μm ;

Faza mobilă: 0.1% dietil amină în metanol; debit: 1 mL/min; temp: 25°C;

6-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina cu un timp de retenție (RT) de 5.9 min într-o metodă de separare cromatografică în coloană chirală: ID coloană: 250 x 4.6 mm, 5 μm ; Faza mobilă: 0.1% dietil amină în metanol; debit: 1 mL/min; temp: 25°C;

6-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina cu un timp de retenție (RT) de 8.1 min într-o metodă de separare cromatografică în coloană chirală: ID coloană: 250 x 4.6 mm, 5 μm ; Faza mobilă: 0.1% dietil amină în metanol; debit: 1 mL/min; temp: 25°C;

6-Fenilsulfonil-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazina cu un timp de retenție (RT) de 15.1 min într-o metodă de separare cromatografică în coloană chirală: ID coloană: 250 x 4.6 mm, 5 μm ; Faza mobilă: 0.1% dietil amină în metanol; debit: 1 mL/min; temp: 25°C;

7-Fenilsulfonil-4-[3-fluoro-1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina cu următoarea caracteristică a semnalului spectroscopic într-un spectru $^1\text{H-NMR}$: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 1.26 - 1.32 (d, $J = 22.3$ Hz, 3H), 1.76 - 1.79 (m, 1H), 2.17 - 2.26 (m, 1H), 3.05 - 3.10 (m, 1H), 3.32 - 3.49 (m, 5H), 4.08 - 4.20 (m, 2H), 4.29 - 4.39 (m, 1H), 7.12 - 7.15 (, 2H), 7.31 - 7.33 (dd, $J = 1.53$, 8.67 Hz, 1H), 7.54 - 7.64 (m, 3H), 7.87 - 7.89 (d, $J = 7.44$ Hz, 2H), 8.66 (bs, 1H), 9.53 (bs, 1H); și

7-Fenilsulfonil-4-[3-fluoro-1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina cu următoarea caracteristică a semnalului spectroscopic într-un spectru $^1\text{H-NMR}$: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz) δ ppm: 1.62 - 1.68 (m, 1H), 2.40 - 2.44 (m, 2H), 2.78 - 2.86 (m, 2H), 3.16 - 3.18 (m, 1H), 3.30 - 3.33 (m, 1H), 3.45 - 3.48 (m, 2H), 3.59 - 3.63 (m, 1H), 3.64 - 3.69 (m, 1H), 4.14 - 4.17 (m, 2H), 4.53 - 4.57 (m, 1H), 4.65 - 4.69 (m, 1H), 4.82 - 4.94 (d, $J = 49.35$ Hz, 1H), 6.56 - 6.58 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H), 7.29 - 7.30 (m, 1H), 7.11 - 7.52 (m, 4H), 7.89 - 7.91 (d, $J = 7.27$ Hz, 2H); sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

5. O compoziție farmaceutică ce conține compusul din formula (I) conform oricăreia din revendicările de la 1 la 4 sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia și excipienți acceptabili farmaceutici.

6. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 5, pentru utilizare în tratarea unei tulburări cognitive mediate de receptorul de 5-Hidroxitriptamină 6, unde tulburarea cognitivă este

selectată din grupul constând din boala Alzheimer, demența în boala Parkinson, demența în boala Huntington, demența asociată cu sindromul Down, demența asociată cu sindromul Tourette, demența asociată cu post menopauza, demența frontotemporală, demența cu corpi Lewy, demența vasculară, demența în HIV, demența în boala Creutzfeldt-Jakob, demența persistentă indusă de substanțe, demența în boala Pick, demența în schizofrenie, demența în afecțiuni medicale generale și demența senilă.

7. Compusul din formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia conform oricăreia din revendicările de la 1 la 4, pentru utilizare în tratarea tulburărilor cognitive selectate din grupul constând din boala Alzheimer, demența în boala Parkinson, demența în boala Huntington, demența asociată cu sindromul Down, demența asociată cu sindromul Tourette, demența asociată cu post menopauza, demența frontotemporală, demența cu corpi Lewy, demența vasculară, demența în HIV, demența în boala Creutzfeldt-Jakob, demența persistentă indusă de substanțe, demența în boala Pick, demența în schizofrenie, demența în afecțiuni medicale generale și demența senilă.

8. Utilizarea compusului din formula (I) sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia conform oricăreia din revendicările de la 1 la 4 în prepararea unui medicament pentru tratarea tulburărilor cognitive selectate din grupul constând din demența în boala Alzheimer, demența în boala Parkinson, demența în boala Huntington, demența asociată cu sindromul Down, demența asociată cu sindromul Tourette, demența asociată cu post menopauza, demența frontotemporală, demența cu corpi Lewy, demența vasculară, demența în HIV, demența în boala Creutzfeldt-Jakob, demența persistentă indusă de substanțe, demența în boala Pick, demența în schizofrenie, demența în afecțiuni medicale generale și demența senilă.

9. Un compus din formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia conform oricăreia din revendicările de la 1 la 4, pentru utilizare în antagonismul receptorului de 5-Hidroxitriptamină 6.

10. O combinație care conține compusul din formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia conform oricăreia din revendicările de la 1 la 4 și un inhibitor de acetilcolinesterază, pentru utilizare în tratarea tulburărilor cognitive.

11. O combinație care conține compusul din formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia conform oricăreia din revendicările de la 1 la 4, un inhibitor de acetilcolinesterază și un antagonist al receptorului NMDA, pentru utilizare în tratarea tulburărilor cognitive.

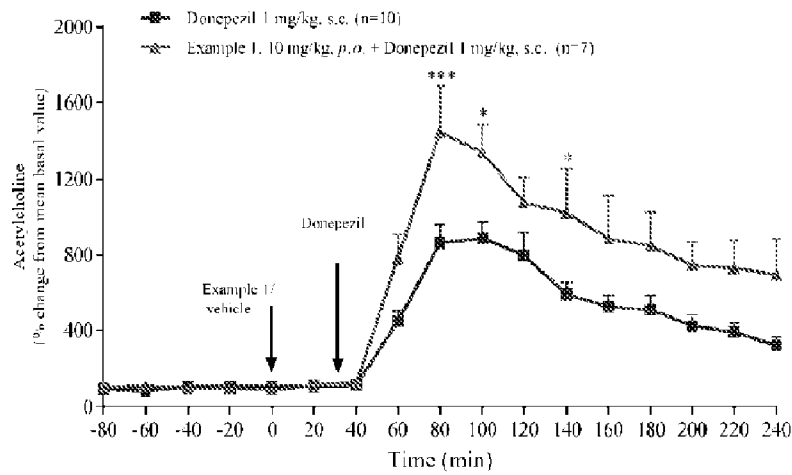
12. Combinația pentru utilizare conform revendicării 10 și 11, unde inhibitorul acetilcolinesterazei este selectat dintre galantamină, rivastigmină, donepezil și tacrină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

13. Combinația pentru utilizare conform revendicării 11, unde antagonistul receptorului NMDA este selectat dintre memantină sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

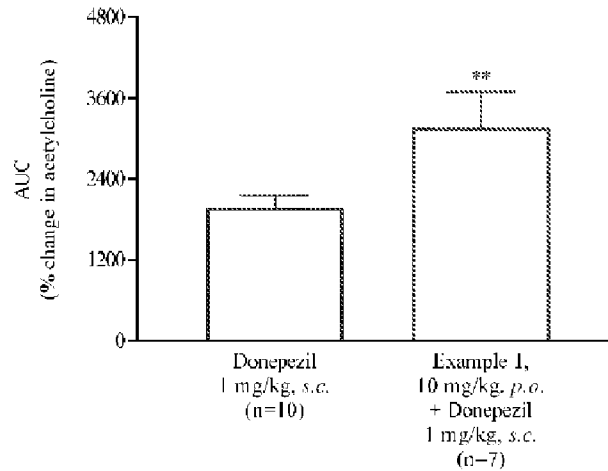
14. Combinația pentru utilizare conform revendicării 10 și 11, unde tulburarea cognitivă este selectată din grupul constând din demența în demența în boala Alzheimer, demența în boala Parkinson, demența în boala Huntington, demența asociată cu sindromul Down, demența asociată cu sindromul Tourette, demența asociată cu post menopauza, demența frontotemporală, demența cu corpi Lewy, demența vasculară, demența în HIV, demența în boala Creutzfeldt-Jakob, demența persistentă indusă de substanțe, demența în boala Pick, demența în schizofrenie, demența în afecțiuni medicale generale și demența senilă.

Figure 1

(a)



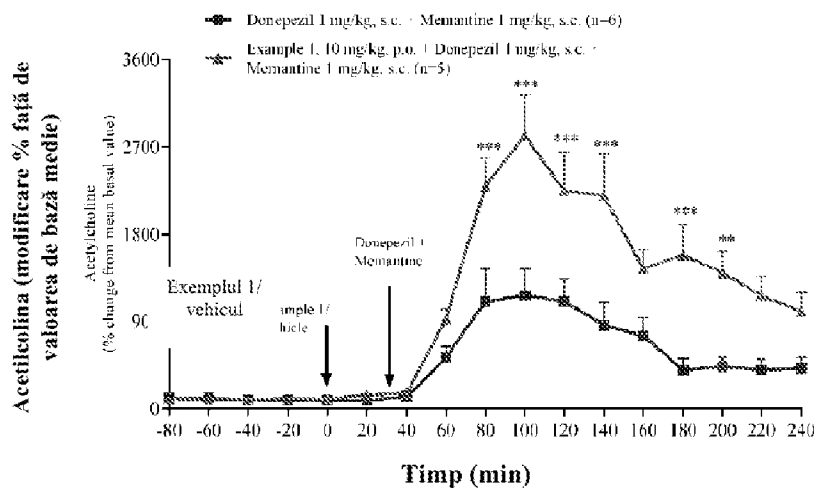
(b)



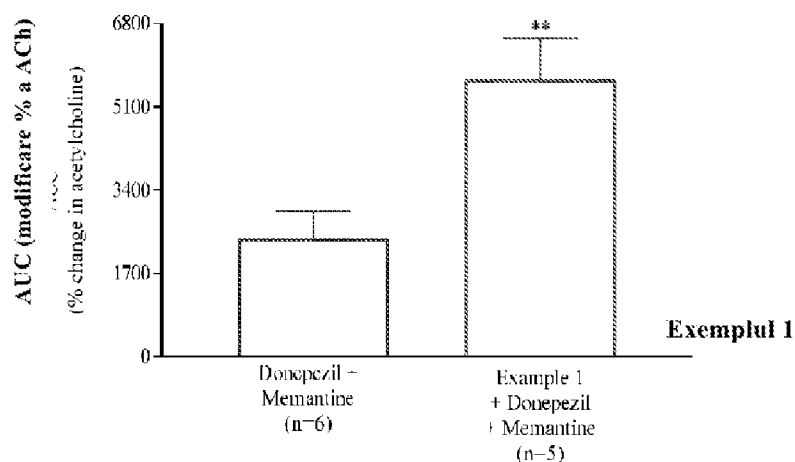
(a) Data expressed as Mean $\pm$ S.E.M. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ Vs donepezil alone (Bonferroni's posttest). (b) Cumulative increases in neurotransmitter above baseline expressed as a percentage of the area under the curve $\pm$ S.E.M. ** $p < 0.01$ Vs donepezil alone (Unpaired t Test)

Figura 2

(a)



(b)



(a) Date exprimate ca medie $\pm$ SEM. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs. donepezil și memantina (post-test Bonferroni) (b) Creșteri cumulative ale neurotransmițătorului peste referință exprimate ca un procentaj al zonei sub curbă $\pm$ SEM ** $p < 0,01$ vs. donepezil și memantina (test t neîmperecheat)