



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **326514**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 411/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

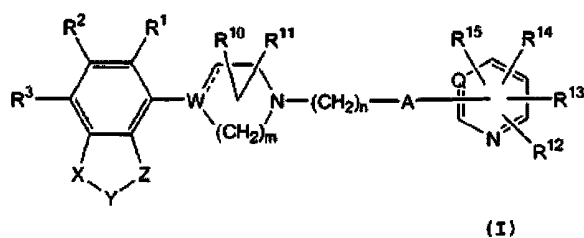
A61K 31/496 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20035673	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.06.27 PCT/DK02/00435
(22)	Inng.dag	2003.12.18	(85)	Videreføringsdag	2003.12.18
(24)	Løpedag	2002.06.27	(30)	Prioritet	2001.06.29, DK, 1036/01
(41)	Alm.tilgj	2003.12.18			
(45)	Meddelt	2008.12.22			
(73)	Innehaver	H Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 VALBY, KØBENHAVN, DK Ejner Knud Moltzen, Toftekærvej 29, 2820 GENTOFTE, DK Ivan Mikkelsen, Strandvejen 97, 4600 KØGE, DK Mario Rottländer, Svanemosen 10, 2670 GREVE, DK Christian Krog-Jensen, Tværvej 3, 2960 RUNGSTED KYST, DK Thomas Ruhland, Møllehusene 15, 4000 ROSKILDE, DK Kim Andersen, 744 Fernwood Court, NJ07450 RIDGEWOOD, US Plougmann & Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig				
(54)	Benevnelse	Nye heteroarylderivat, deres fremstilling og anvendelse			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Et heteroarylderivat med formel (I):



Forbindelsene av oppfinnelsen anses nyttige for behandlingen av affektive sinnslidelser slik som generell angstforstyrrelse, panikkforstyrrelse, obsessiv-kompulsivforstyrrelse, depresjon, sosial fobi og spiseforstyrrelser, og nevrologiske forstyrrelser slik som psykose.

- Foreliggende oppfinnelse vedrører nye heteroarylderivater som angitt i krav 1, og som potent binder til 5-HT_{1A}-reseptoren, farmasøytiske sammensetninger inneholdende disse forbindelser som angitt i krav 9 og anvendelsen derav
- 5 for fremstilling av medikamenter til behandlingen av visse psykiatriske og nevrologiske forstyrrelser som angitt i krav 10. Mange av forbindelsene av oppfinnelsen har også potent serotonin-reopptakshemmende aktivitet og anses således spesielt nyttige for behandlingen av depresjon.
- 10 Videre har mange forbindelser av oppfinnelsen også effekt ved dopamin D₃- og D₄-reseptorer og anses å være nyttige for behandlingen av psykose.

Bakgrunn

- Kliniske og farmakologiske studier har vist at 5-HT_{1A}-agonister og partielle agonister er nyttige i behandlingen av
- 15 en rekke affektive sinnslidelser slik som generalisert angstlidelse, panikkforstyrrelse, obsessiv-kompulsiv forstyrrelse, depresjon og aggresjon.

- Det har også blitt rapportert at 5-HT_{1A}-ligander kan være
- 20 nyttige i behandlingen av iskemi.

- En oversikt over 5-HT_{1A}-antagonister og foreslåtte potensielle terapeutiske mål for disse antagonist basert på prekliniske og kliniske data er presentert av Schechter et al., *Serotonin* 1997, Vol. 2, nr. 7. Det er fastlagt at 5-
- 25 HT_{1A}-antagonister kan være nyttige i behandlingen av schizofreni, senil demens, demens forbundet med Alzheimers sykdom, og i kombinasjon med SSRI-antidepressive midler også nyttige i behandlingen av depresjon.

- 5-HT-reopptaksinhibitorer er velkjente antidepressive legemidler og nyttige for behandlingen av panikkforstyrrelser
- 30 og sosial fobi.

Effekten av kombinert administrasjon av en forbindelse som hemmer serotonin-reopptak og en 5-HT_{1A}-reseptorantagonist har blitt vurdert i flere studier (Innis, R.B. et al. *Eur. J. Pharmacol.* **1987**, *143*, s. 195-204 og Gartside, S.E., *Br. J. Pharmacol.* **1995**, *115*, s. 1064-1070, Blier, P. et al. *Trends Pharmacol. Sci.* **1994**, *15*, 220). I disse studier ble det funnet at kombinerte 5-HT_{1A}-reseptorantagonister og serotonin-reopptaksinhibitorer ville frembringe en hurtigere inntreden av terapeutisk virkning.

- 10 Dopamin D₄-reseptorer tilhører familien av dopamin D₂-lignende reseptorer som anses å være ansvarlige for de antipsykotiske effekter av nevroleptika. Dopamin D₄-reseptorer er primært lokalisert i områder i hjernen andre enn *striatum*, som antyder at dopamin D₄-reseptorligander har antipsykotisk effekt og er blottet for ekstrapyramidal aktivitet.

- Følgelig er dopamin D₄-reseptorligander potensielle legemidler for behandlingen av psykose og positive symptomer på schizofreni og forbindelser med kombinerte effekter ved dopamin D₄, og serotonergiske reseptorer kan ha den ytterligere fordel av forbedret effekt på negative symptomer av schizofreni, slik som angst og depresjon, alkoholmisbruk, impulskontrollforstyrrelser, aggresjon, bieffekter induisert av konvensjonelle antipsykotiske midler, iskemiske sykdomstilstander, migrene, senil demens og kardiovaskulære forstyrrelser og i forbedringen av søvn.

- Dopamin D₃-reseptorer tilhører også familien av dopamin D₂-lignende reseptorer. D₃-antagonistiske egenskaper av et antipsykotisk legemiddel kunne redusere de negative symptomer og kognitive mangler og resultere i en forbedret bieffektprofil med hensyn på EPS og hormonelle endringer.

Følgelig er midler som virker på 5-HT_{1A}-reseptoren, både agonister og antagonister antatt å være av potensiell anvendelse i terapien av psykiatriske og nevrologiske

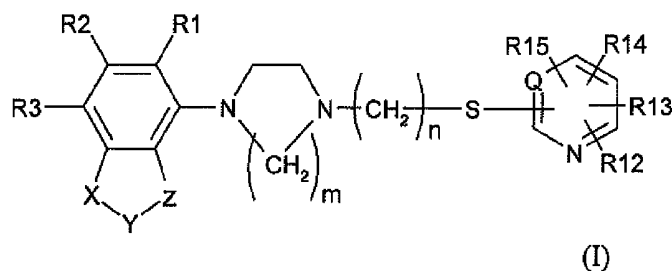
forstyrrelser og er således svært ønsket. Videre kan antagonist som på samme tid har potent serotonin-reopptakshemmende aktivitet og/eller D₄- og/eller D₃-aktivitet være spesielt nyttige for behandlingen av forskjellige psykiatriske og nevrologiske sykdommer.

Bart J van Steen et al. *J. Med. Chem.* **1994**, 37(17), 2761-73 beskriver visse beslektede benzofuran- og benzodioxanderivater som har affinitet for 5-HT_{1A}-reseptoren og derfor er nyttige i behandlingen av depresjon og angst.

10 Oppsummering av oppfinnelsen

Det har nå blitt funnet at forbindelser av en viss klasse av heteroarylderivater binder til 5-HT_{1A}-reseptoren med høye affiniteter. I tillegg viser forbindelsene også serotonin-reopptakshemmende aktivitet. Videre har det blitt funnet at mange av forbindelsene har effekt ved dopamin D₃- og/eller D₄-reseptorer.

Følgelig vedrører den foreliggende oppfinnelse nye forbindelser med den generelle formel I:



20 hvori

X representerer O eller NH;
Y er -CH₂-CH₂- eller -CO-CH₂;
Z representerer O eller S;
n er 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 eller 10;

m er 2 eller 3;
Q er N, C eller CH;

R¹- R³ er hver uavhengig valgt fra hydrogen, halogen eller cyano; og

5 R¹², R¹³, R¹⁴ og R¹⁵ er hver uavhengig valgt fra hydrogen, halogen, cyano, trifluormetyl, C₁₋₆-alkyl, piperidinyl eller fenylsulfonyl;

eller et syreaddisjonssalt derav.

Oppfinnelsen vedrører også en farmasøytisk sammensetning
10 omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og minst en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel.

I en ytterligere utførelse vedrører oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk
15 akseptabelt syreaddisjonssalt derav for fremstillingen av et medikament for behandlingen av effektive forstyrrelser eller nevrologiske forstyrrelser som angitt i krav 10.

Spesielt vedrører oppfinnelsen anvendelsen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt
20 syreaddisjonssalt derav for fremstillingen av et medikament for behandlingen av affektive sinnslidelser slik som generell angstforstyrrelse, panikkforstyrrelse, obsessiv-kompulsiv forstyrrelse, depresjon, sosial fobi og spiseforstyrrelser; andre psykiatriske forstyrrelser slik som
25 psykose og nevrologiske forstyrrelser.

På grunn av deres kombinerte antagonisme av 5-HT_{1A}-reseptorer og serotonin-reopptakshemmende effekt, anses forbindelsene av oppfinnelsen spesielt nyttige som medikamenter med rask virkningsinntrreden for behandlingen av depresjon.
30 Forbindelsene kan også være nyttige for behandlingen av

depresjon i pasienter som er resistente mot behandling med for tiden tilgjengelige antidepressive midler.

Forbindelsene av oppfinnelsen har høy affinitet for 5-HT_{1A}- og D₄-reseptorene. Følgelig anses forbindelsene av oppfinnelsen nyttige for behandlingen av affektive sinnslidelser slik som generell angstforstyrrelse, panikkforstyrrelse, obsessiv-kompulsiv forstyrrelse, depresjon, sosial fobi og spiseforstyrrelser; andre psykiatriske forstyrrelser slik som psykose og nevrologiske forstyrrelser.

10 Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

I en foretrukket utførelse av oppfinnelsen er Z O.

I en foretrukket utførelse av oppfinnelsen er Y-CH₂CH₂- eller -CH₂CO-.

I en foretrukket utførelse av oppfinnelsen er X O eller NH.

15 I en foretrukket utførelse av oppfinnelsen er m 2.

I en ytterligere utførelse av oppfinnelsen er n 2, 3 eller 4.

I en mer foretrukket utførelse av oppfinnelsen er n 2.

I en foretrukket utførelse av oppfinnelsen representerer
20 R¹, R² og R³ uavhengig hydrogen, halogen eller CN.

I en ytterligere utførelse av oppfinnelsen er R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ uavhengig valgt fra en gruppe bestående av hydrogen, trifluormetyl, cyano, C₁₋₆-alkyl, halogen.

I en foretrukket utførelse av oppfinnelsen er R¹², R¹³, R¹⁴,
25 R¹⁵ uavhengig valgt fra hydrogen, trifluormetyl, cyano, metyl, etyl, syklopropyl, klor, brom, fluor, 1-piperidin.

Spesifikk forbindelser av oppfinnelsen er forbindelser valgt fra:

- 2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-6-metylnikotinonitril, 1a
- 5 2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-6-metyl-4-trifluormetylnikotinonitril, 1b
- 2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-6-metyl-4-trifluormetylnikotinonitril, 1c
- 10 2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-6-(tiofen-2-yl)-4-trifluormetylnikotinonitril, 1d
- {2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-6-metylnikotinonitril, 1e
- 15 3-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etoksy}-2-metylpyridin, 1f
- 2-klor-3-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etoksy}pyridin, 1g
- 2-brom-3-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etoksy}pyridin, 1h
- 20 3-klor-5-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etoksy}pyridin, 1i
- 2-klor-3-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etoksy}pyridin, 1j
- 25 2-brom-3-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etoksy}pyridin, 1k
- 3-klor-5-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etoksy}pyridin, 1l
- 3-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etoksy}-2-metylpyridin, 1m
- 30 4-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-3-(piperidin-1-ylsulfonyl)pyridin, 1n
- 4-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-3-(piperidin-1-ylsulfonyl)pyridin, 1o
- 35 2-{4-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]butylsulfanyl}-5-trifluormetylpyridin, 1p

- 2-{4-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]butylsulfanyl}-5-trifluormetylpýridin, 1q
- 2-{4-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]butylsulfanyl}-5-trifluormetylpýridin, 1r
- 5 2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]propylsulfanyl}-5-trifluormetylpýridin, 1s
- 2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]propylsulfanyl}-4,6-dimetyl-nikotinonitril, 1t
- 2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]butylsulfanyl}-4,6-dimetyl-nikotinonitril, 1u
- 10 2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]propylsulfanyl}-5-trifluormetylpýridin, 1v
- 2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]propylsulfanyl}-4,6-dimetylnikotinonitril, 1x
- 15 2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}nikotinonitril, 2a
- 2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-3-metansulfonyl-4-metyl-6-fenyl-pýridin, 2b
- 20 2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-4-metyl-6-(piperidin-1-yl)nikotinonitril, 2c
- 2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-6-metylnikotinamid, 2d
- 25 2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}nikotinonitril, 2e
- 4-cyano-2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etoksy}pýridin, 2f
- 2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etoksy}-6-metylnikotinamid, 2g
- 30 2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etoksy}-4-metyl-6-(piperidin-1-yl)nikotinonitril, 2h
- 2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etoksy}-4-metyl-6-(4-metyl-piperazin-1-yl)nikotinonitril,
- 35 2i
- 6-cyklopropyl-2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etoksy}-4-trifluormetylnikotinonitril, 2j
- 2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-

yl]etoksy}-3-metansulfonyl-4-metyl-6-fenylpyridin, 2k
 2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-4,6-dimetyl-3-fenylsulfonylpyridin, 2l
 2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)pi-
 5 perazin-1-yl]etylsulfanyl}pyridin, 2m
 2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-4,6-dimetylnikotinonitril, 2n
 6-klor-2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)pi-
 perazin-1-yl]etylsulfanyl}-4-metylnikotinonitril, 2o
 10 5-klor-2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)pi-
 perazin-1-yl]etylsulfanyl}nikotinonitril, 2p
 6-klor-2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)pi-
 perazin-1-yl]etylsulfanyl}nikotinonitril, 2q
 6-klor-2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)pi-
 15 perazin-1-yl]etylsulfanyl}-5-fluornikotinonitril, 2r
 2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)pi-
 perazin-1-yl]etylsulfanyl}-4,6-dimetylnikotinonitril, 2s
 6-klor-2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)-
 piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-4-metylnikotinonitril, 2t
 20 5-klor-2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-
 yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-4,6-dimetylnikotinonitril,
 2u
 5-klor-2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-
 yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}nikotinonitril, 2v
 25 6-klor-2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-
 yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}nikotinonitril, 2x
 6-klor-2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-
 yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-5-fluornikotinonitril, 2y
 2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-yl)-
 30 piperazin-1-yl]etylsulfanyl]nikotinonitril, 2z
 2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-yl)pi-
 perazin-1-yl]etylsulfanyl]-4,6-dimetylnikotinonitril, 2aa
 6-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-
 yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-4-metylnikotinonitril, 2ab
 35 4-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-
 yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-6-metylnikotinonitril, 2ac
 5-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-
 yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-4,6-dimetylnikotinonitril,

2ad

- 5-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]nikotinonitril, 2ae
 6-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]nikotinonitril, 2af
 5 6-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-5-fluornikotinonitril, 2ag
 2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]nikotinonitril, 2ah
 10 2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-4,6-dimetylnikotinonitril, 2ai
 6-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-4-metylnikotinonitril, 2aj
 4-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)-piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-6-metylnikotinonitril, 2ak
 15
- 5-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)-piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-4,6-dimetylnikotinonitril, 2al
 5-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)-piperazin-1-yl]etylsulfanyl]nikotinonitril, 2am
 20 6-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)-piperazin-1-yl]etylsulfanyl]nikotinonitril, 2an
 6-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)-piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-5-fluornikotinonitril, 2ao
 5-cyano-4-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}pyrimidin, 2ap
 25 5-cyano-4-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-6-metylsulfanyl-2-fenylpyrimidin, 2aq
 5-cyano-4-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}pyrimidin, 2ar
 30 5-cyano-4-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-6-metylsulfanyl-2-fenylpyrimidin, 2as
 2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-4,6-dimetylpyrimidin, 2at
 35 2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-4,6-dimetylpyrimidin, 2au

- 2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-4-metoksynikotinonitril, 2av
 6-klor-2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-5-fluornikotinonitril, 2ax
 5 6-klor-2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-5-fluornikotinonitril, 2ay
 2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-5-ethylpyrimidin, 2az
 2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-4-trifluormetylpyrimidin, 2ba
 10 2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-4,6-dimetoksypprimidin, 2bb
 4-klor-2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-6-metylpyrimidin, 2bc
 15 2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-4-trifluormetylpyrimidin, 2bd

Noen av forbindelsene med generell formel I kan eksistere som optiske isomerer derav og slike optiske isomerer er også omfattet av oppfinnelsen.

- 20 Begrepet C₁₋₆ alkyl refererer til en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe som har fra ett til seks karbonatomer inklusive, slik som metyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-metyl-2-propyl og 2-metyl-1-propyl.

Halogen betyr fluor, klor, brom eller jod.

- 25 Mønstergyldige organiske syreaddisjonssalter i henhold til oppfinnelsen er de med malein-, fumar-, benzo-, askorbin-, rav-, oksal-, bis-metylensalisyl-, metansulfon-, etandisulfon-, eddik-, propion-, vin-, salisyl-, sitron-, glukon-, melke-, eple-, mandel-, kanel-, citrakon-, asparagin-,
 30 stearin-, palmitin-, itakon-, glykol-, p-aminobenzo-, glutamin-, benzensulfonsyre og teofyllineddiksyrer, samt 8-haloteofyllinene, for eksempel 8-bromteofyllin. Mønstergyldige uorganiske syreaddisjonssalter i henhold til oppfinnelsen er de med saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre,

sulfaminsyre, fosforsyre og salpetersyre. Syreaddisjons-saltene av oppfinnelsen er fortrinnsvis farmasøytisk akseptable salter dannet med ikke-toksiske syrer.

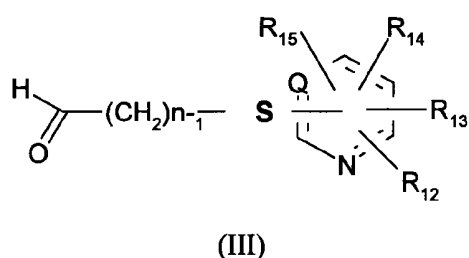
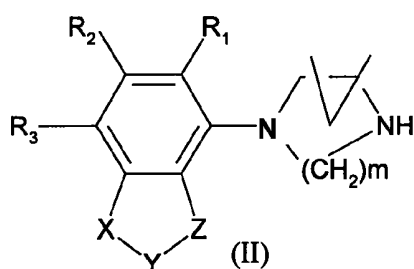
- Videre kan forbindelsene av denne oppfinnelse forekomme i
- 5 usolvatiserte samt i solvatiserte former med farmasøytisk akseptable løsningsmidler slik som vann, etanol og lignende. Generelt anses de solvatiserte former ekvivalente med de usolvatiserte former for formålene i denne oppfinnelse.
- 10 Noen av forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse inneholder kirale sentre og slike forbindelser eksisterer i form av isomerer (f.eks. enantiomerer). Oppfinnelsen inkluderer alle slike isomerer og alle blandinger derav inklusive racemiske blandinger.
- 15 Racemiske former kan oppløses i de optiske antipoder ved kjente metoder, for eksempel, ved separasjon av diastereomere salter derav med en optisk aktiv syre, og ved å frigjøre den optisk aktive aminforbindelse ved behandling med en base. En annen fremgangsmåte for å oppløse racemater til
- 20 de optiske antipoder er basert på kromatografi på en optisk aktiv matriks. Racemiske forbindelser av den foreliggende oppfinnelse kan således oppløses i sine optiske antipoder, f.eks., ved fraksjonell krystallisasjon av d- eller l-(tartrater, mandelater eller kamforsulfonat) salter for
- 25 eksempel. Forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse kan også oppløses ved dannelsen av diastereomere derivater.

- Ytterligere fremgangsmåter for oppløsningen av optiske isomerer, kjent for fagmannen, kan anvendes. Slike fremgangsmåter inkluderer dem diskutert av J. Jaques, A. Collet og
- 30 S. Wilen i "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981).

Optisk aktive forbindelser kan også fremstilles fra optisk aktive utgangsmaterialer.

Forbindelsene av oppfinnelsen kan fremstilles ved en av de følgende fremgangsmåter omfattende:

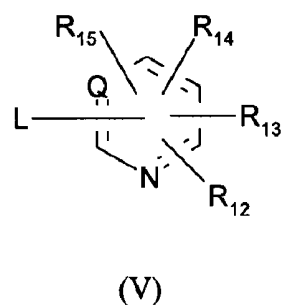
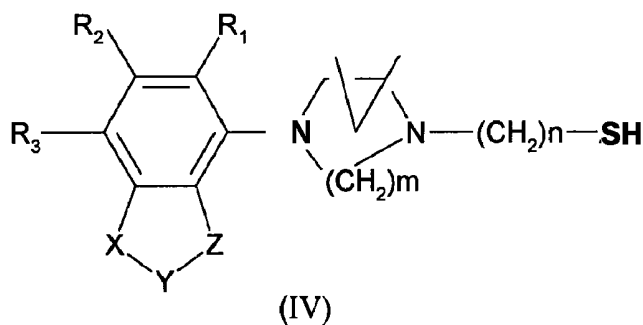
- a) behandling av en forbindelse med formel (II) med en forbindelse med formel (III) i nærvær av et reduksjons-
5 middel



(II)

hvor n , m , $R^1 - R^3$, $R^{12} - R^{15}$, Q , X , Y , Z er som definert over;

- b) behandling av en forbindelse med formel (IV) med en
10 forbindelse med formel (V) i nærvær av en passende base



hvor L er en passende utgående gruppe slik som f.eks. klor og n , m , $R^1 - R^3$, $R^{12} - R^{15}$, Q , X , Y , Z er som definert over;

- Hvorpå forbindelsene med formel (I) isoleres som den frie
15 base eller i form av et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Den reduktive aminering ifølge metode a) utføres fortrinnsvis i et inert organisk løsningsmiddel slik som dimetyl-

formamid eller tetrahydrofuran i nærvær av et reduksjonsmiddel, f.eks. triacetoksyborhydrid, ved romtemperatur.

5 Aryleringen ifølge metode b) utføres beleilig i et inert organisk løsningsmiddel slik som dimetylformamid i nærvær av en base (f.eks. kalium tert-butoksid) ved en temperatur i området 40-100 °C, fortrinnsvis i området 40-80 °C, og mest foretrukket rundt 50 °C.

10 Arylpiperazinderivater med formel (II) er enten kommersielt tilgjengelige eller fremstilles beleilig fra det tilsvarende arylamin i henhold til metoden beskrevet av Martin et al. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1052 eller metoden beskrevet av Kruse et al. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1988**, 107, 303. Utgangsarylaminene er enten kommersielt tilgjengelige eller
15 er godt beskrevet i litteraturen.

Aryltetrahydropyridinderivater med formel (II) er kjent fra litteraturen, jf. US patent nr. 2 891 066; McElvain et al. *J. Amer. Chem. Soc.* **1959**, 72, 3134. Beleilig litieres det tilsvarende arylbromid med BuLi etterfulgt av tilsetning av
20 1-benzyl-4-piperidon. Etterfølgende behandling med syre gir N-benzyl-aryltetrahydropyridinet. Benzylgruppen kan fjernes ved katalytisk hydrogenering eller ved behandling med f.eks. etylklorformat for å gi det tilsvarende etylkarbamat etterfulgt av sur eller alkalisk hydrolyse. Utgangs-
25 arylbromidene er enten kommersielt tilgjengelige eller godt beskrevet i litteraturen.

Aldehyder med formel (III) fremstilles som beskrevet i eksemplene under. Utgangsklorpyridiner er kommersielt tilgjengelige eller lages ved godt beskrevne metoder i
30 litteraturen

De følgende eksempler vil illustrere oppfinnelsen ytterligere. De skal imidlertid ikke tolkes som begrensende.

Eksempler

Smeltepunkter ble bestemt på et Büchi SMP-20-apparat og er ukorrigerte. Analytiske LC-MS-data ble oppnådd på et PE Sciex API 150EX-instrument utstyrt med ionspraykilde (metode D) eller varmet forstøver (APCI, metode A og B) og Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC system. LC-betingelsene [30 X 4,6 mm YMC ODS-A med 3,5 µm partikkelstørrelse] var lineær gradienteluering med vann/acetonitril/trifluorediksyre (90:10:0,05) til vann/acetonitril/trifluorediksyre (10:90:0,03) i 4 min ved 2 ml/min. Renhet ble bestemt ved integrering av UV-sporet (254 nm). Retensjonstidene R_t uttrykkes i minutter.

Massespektere ble oppnådd ved en alternerende skannemetode for å gi molekylvektinformasjon. Molekylionet, MH^+ , ble oppnådd ved lav utgangsspenning (5-20V) og fragmentering ved høy utgangsspenning (100V).

Preparativ LC-MS-separasjon ble utført på det samme instrument. LC-betingelsene (50 X 20 mm YMC ODS-A med 5 µm partikkelstørrelse) var lineær gradienteluering med vann/acetonitril/trifluorediksyre (80:20:0,05) til vann/acetonitril/trifluorediksyre (10:90:0,03) i 7 min ved 22,7 ml/min. Fraksjonssamling ble utført ved split-flow MS-deteksjon.

^1H NMR-spektre ble tatt opp ved 500,13 MHz på et Bruker Avance DRX500-instrument eller ved 250,13 MHz på et Bruker AC 250-instrument. Deuterert kloroform (99,8 %D) eller dimetylsulfoksid (99,9 %D) ble anvendt som løsningsmidler. TMS ble anvendt som intern referansestandard. Kjemiske skiftverdier uttrykkes i ppm-verdier. De følgende forkortelser anvendes for multiplisitet av NMR-signaler: s = singlett, d = dublett, t = triplett, q = kvartett, qui = kvintett, h = heptett, dd = dobbel dublett, dt = dobbel triplett, dq = dobbel kvartett, tt = triplett av tripletter, m = multiplett, b = bred singlett. NMR-signaler

tilsvarende sure protoner utelates generelt. Vanninnhold i krystallinske forbindelser ble bestemt ved Karl Fischer-titrering. Standard opparbeidingsprosedyrer refererer til ekstraksjon med det indikerte organiske løsningsmiddel fra
 5 passende vandige løsninger, tørking av kombinerte organiske ekstrakter (vannfri MgSO_4 eller Na_2SO_4), filtrering og fordamping av løsningsmidlet *in vacuo*. For kolonnekromatografi ble silikagel av type Kieselgel 60, 230-400 mesh ASTM anvendt. For ionebyttekromatografi (SCX, 1 g, Varian
 10 Mega Bond Elut®, Chrompack kat. nr. 220776). Tidligere anvendte SCX-kolonner ble forbehandlet med 10 % løsning av eddiksyre i metanol (3 ml).

Eksempel 1

4,6-dimetyl-2-(2-oksoetylsulfanyl)nikotinonitril.

15 4,6-dimetyl-2-merkaptonikotinonitril (3,0 g) ble løst i DMF (40 ml) og en løsning av kalium *tert*-butoksid (19,2 ml; 1 M) i *tert*-butanol tilsatt. Blandingen ble omrørt i 10 min, tilsatt dråpevis til en løsning av bromacetaldehyd-dimetyl-acetal (3,2 g) i DMF (10 ml) og omrørt natten over ved 70
 20 °C. Blandingen ble helt på vann og ekstrahert med etylacetat, de kombinerte organiske faser tørket og dampet inn for å gi en olje (5,3 g) som ble løst i dioksan (40 ml). HCl (20 ml; 3 M) ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved 30 °C i 2 timer. NaHCO_3 ble tilsatt inntil pH nådde 5-6,
 25 blandingen ble ekstrahert med etylacetat, de kombinerte organiske faser tørket med Na_2SO_4 og fordampet for å gi tittelforbindelsen som en olje (2,9 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,45 (s, 6H); 3,35 (d, 2H); 6,85 (s, 1H); 9,55 (t, 1H).

30 2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin -1-yl]etylsulfanyl}-6-metylnikotinonitril, 1a.

4,6-dimetyl-2-(2-okso-etylsulfanyl)nikotinonitril (2,9 g) ble løst i 1,2-dikloreten (150 ml), en løsning av 4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin (2,6 g) i DMF (150

ml) ble tilsatt, etterfulgt av tilsetning av natriumtri-acetoksyborhydrid (14,9 g) og omrøring i 2 timer.

Blandingen ble helt på vann og Na₂CO₃ tilsatt inntil pH nådde 7-8. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat, de

- 5 kombinerte organiske faser tørket og dampet inn for å gi en olje som ble underkastet rensing ved kolonnekromatografi (silikagel; etylacetat og heptan) som ga en olje som presipiterte som oksalatsaltet (0,36 g) fra aceton. LC/MS (m/z) 397 (MH⁺), RT = 1,91, renhet: 97 %.

- 10 De følgende forbindelser ble analogt fremstilt:

2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-6-metyl-4-trifluormetylnikotinonitril, **1b**: LC/MS (m/z) 465 (MH⁺), RT = 2,17, renhet: 73 %.

- 15 2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-6-metyl-4-trifluormetylnikotinonitril, **1c**: LC/MS (m/z) 490 (MH⁺), RT = 2,21, renhet: 82 %.

- 20 2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-6-(tiofen-2-yl)-4-trifluormetylnikotinonitril, **1d**: LC/MS (m/z) 533 (MH⁺), RT = 2,38, renhet: 86 %.

{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-6-metylnikotinonitril, **1e**: LC/MS (m/z) 422 (MH⁺), RT = 1,95, renhet: 98 %.

- 25 3-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etoksy}-2-metylpyridin, **1f**: LC/MS (m/z) 356 (MH⁺), RT = 1,04, renhet: 97 %.

2-klor-3-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etoksy}pyridin, **1g**: LC/MS (m/z) 376 (MH⁺), RT = 1,54, renhet: 95 %.

2-brom-3-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)pi-
perazin-1-yl]etoksy}pyridin, **1h**: LC/MS (m/z) 422 (MH⁺), RT
= 1,63, renhet: 90 %.

3-klor-5-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)pi-
5 perazin-1-yl]etoksy}pyridin, **1i**: LC/MS (m/z) 376 (MH⁺), RT
= 1,54, renhet: 95 %.

2-klor-3-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-
yl)piperazin-1-yl]etoksy}pyridin, **1j**: LC/MS (m/z) 401
(MH⁺), RT = 1,54, renhet: 94 %.

10 2-brom-3-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-
yl)piperazin-1-yl]etoksy}pyridin, **1k**: LC/MS (m/z) 445
(MH⁺), RT = 1,63, renhet: 92 %.

3-klor-5-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-
yl)piperazin-1-yl]etoksy}pyridin, **1l**: LC/MS (m/z) 401
15 (MH⁺), RT = 1,59, renhet: 90 %.

3-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)-
piperazin-1-yl]etoksy}-2-metylpyridin, **1m**: LC/MS (m/z) 381
(MH⁺), RT = 1,08, renhet: 100 %.

4-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)pi-
20 perazin-1-yl]etylsulfanyl}-3-(piperidin-1-ylsulfonyl)pyri-
din, **1n**: LC/MS (m/z) 530 (MH⁺), renhet: 88 %.

4-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-
yl]etylsulfanyl}-3-(piperidin-1-ylsulfonyl)pyridin, **1o**:
LC/MS (m/z) 505 (MH⁺), RT = 1,87, renhet: 100 %.

25 2-{4-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-
yl]butylsulfanyl}-5-trifluormetylpyridin, **1p**: LC/MS (m/z)
454 (MH⁺), RT = 2,14, renhet: 75 %.

2-{4-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]butylsulfanyl}-5-trifluormetylpyridin, **1q**:
LC/MS (m/z) 479 (MH⁺), RT = 2,14, renhet: 82 %.

5 2-{4-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]butylsulfanyl}-5-trifluormetylpyridin, **1r**:
LC/MS (m/z) 464 (MH⁺), RT = 2,08, renhet: 71 %.

2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]propylsulfanyl}-5-trifluormetylpyridin, **1s**: LC/MS (m/z)
440 (MH⁺), RT = 2,07, renhet: 98 %.

10 2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]propylsulfanyl}-4,6-dimetyl-nikotinonitril, **1t**: LC/MS
(m/z) 425 (MH⁺), RT = 1,99, renhet: 100 %.

15 2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]butylsulfanyl}-4,6-dimetyl-nikotinonitril, **1u**: LC/MS
(m/z) 439 (MH⁺), RT = 2,05, renhet: 82 %.

2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]propylsulfanyl}-5-trifluormetylpyridin, **1v**:
LC/MS (m/z) 465 (MH⁺), RT = 2,07, renhet: 97 %.

20 2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]propylsulfanyl}-4,6-dimetylnikotinonitril, **1x**:
LC/MS (m/z) 450 (MH⁺), RT = 2,00, renhet: 98 %.

Eksempel 2

2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylmerkaptan.

25 1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin (4,5 g) og tiiran (1,75 g) ble løst i DMF (200 ml) og refluksert i 1 time. Blandingen ble dampet inn og løst igjen i THF, tørket med MgSO₄, filtrert og dampet inn for å gi en olje som ble underkastet rensing ved kolonnekromatografi (silikagel;

etylacetat og heptan) som ga tittelforbindelsen som en olje (2,2 g). MS m/z (%): 261 (MH+, 100 %), 202 (100 %), 159 (23 %).

2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}nikotinonitril, **2a**.

2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]-etylmerkaptan (2,2 g) ble løst i en løsning av kalium tert-butoksid (0,81 g) i DMF (25 ml), omrørt i 15 min og varmet til 50 °C. En løsning av 2-klornikotinonitril (1,91 g) i DMF (25 ml) ble tilsatt dråpevis og omrøring ble fortsatt i ytterligere 2 timer ved 50 °C. Blandingen ble dampet inn og løst igjen i THF, vasket med saltløsning, tørket med MgSO₄, filtrert og dampet inn for å gi en olje som ble underkastet rensing ved kolonnekromatografi (silikagel; etylacetat, heptan og trietylamin) som ga tittelforbindelsen som en olje hvilken presipiterte som oksalatsaltet fra aceton. (1,45 g). LC/MS (m/z) 383 (MH+), RT = 1,70, renhet: 87 %.

De følgende forbindelser ble analogt fremstilt:

2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-3-metansulfonyl-4-metyl-6-fenylpyridin, **2b**: LC/MS (m/z) 551 (MH+), RT = 2,20, renhet: 77 %.

2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-4-metyl-6-(piperidin-1-yl)nikotinonitril, **2c**: LC/MS (m/z) 505 (MH+), RT = 2,33, renhet: 87 %.

2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-6-metylnikotinamid, **2d**: LC/MS (m/z) 440 (MH+), RT = 1,58, renhet: 90 %.

2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}nikotinonitril, **2e**: LC/MS (m/z) 408 (MH⁺), RT = 1,75, renhet: 96 %.

4-cyano-2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etoksy}pyridin, **2f**: LC/MS (m/z) 367 (MH⁺), RT = 1,62, renhet: 82 %.

2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etoksy}-6-metylnikotinamid, **2g**: LC/MS (m/z) 399 (MH⁺), RT = 1,55, renhet: 97 %.

2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etoksy}-4-metyl-6-(piperidin-1-yl)nikotinonitril, **2h**: LC/MS (m/z) 464 (MH⁺), RT = 2,24, renhet: 98 %.

2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etoksy}-4-metyl-6-(4-metylpiperazin-1-yl)nikotinonitril, **2i**: LC/MS (m/z) 479 (MH⁺), RT = 1,34, renhet: 79 %.

6-cyklopropyl-2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etoksy}-4-trifluormetylnikotinonitril, **2j**: LC/MS (m/z) 475 (MH⁺), RT = 2,29, renhet: 99 %.

2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etoksy}-3-metansulfonyl-4-metyl-6-fenylpyridin, **2k**: LC/MS (m/z) 510 (MH⁺), RT = 2,16, renhet: 98 %.

2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-4,6-dimetyl-3-fenylsulfonylpyridin, **2l**: LC/MS (m/z) 526 (MH⁺), RT = 2,11, renhet: 92 %.

2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}pyridin, **2m**: LC/MS (m/z) 383 (MH⁺), RT = 1,67, renhet: 87 %.

2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-4,6-dimetylnikotinonitril, **2n**: LC/MS (m/z) 412 (MH⁺), RT = 2,02, renhet: 96 %.

5 6-klor-2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-4-metylnikotinonitril, **2o**: LC/MS (m/z) 432 (MH⁺), RT = 2,00, renhet: 93 %.

5-klor-2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}nikotinonitril, **2p**: LC/MS (m/z) 418 (MH⁺), RT = 1,90, renhet: 73 %.

10 6-klor-2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}nikotinonitril, **2q**: LC/MS (m/z) 418 (MH⁺), RT = 1,91, renhet: 72 %.

15 6-klor-2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-5-fluornikotinonitril, **2r**: LC/MS (m/z) 436 (MH⁺), RT = 1,95, renhet: 89 %.

2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-4,6-dimetylnikotinonitril, **2s**: LC/MS (m/z) 436 (MH⁺), RT = 2,04, renhet: 78 %.

20 6-klor-2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-4-metylnikotinonitril, **2t**: LC/MS (m/z) 457 (MH⁺), RT = 2,04, renhet: 87 %.

5-klor-2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-4,6-dimetylnikotinonitril, **2u**: LC/MS (m/z) 471 (MH⁺), RT = 2,24, renhet: 81 %.

25 5-klor-2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}nikotinonitril, **2v**: LC/MS (m/z) 443 (MH⁺), RT = 1,97, renhet: 81 %.

6-klor-2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}nikotinonitril, **2x**: LC/MS (m/z) 443 (MH⁺), RT = 1,91 renhet: 87 %.

5 6-klor-2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-5-fluornikotinonitril, **2y**: LC/MS (m/z) 461 (MH⁺), RT = 1,62, renhet: 84 %.

2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]nikotinonitril, **2z**: LC/MS (m/z) 431 (MH⁺), RT = 1,62, renhet: 94 %.

10 2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-4,6-dimetylnikotinonitril, **2aa**: LC/MS (m/z) 459 (MH⁺), RT = 1,87, renhet: 72 %.

6-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-4-metylnikotinonitril, **2ab**:
15 LC/MS (m/z) 479 (MH⁺), RT = 1,91, renhet: 97 %.

4-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-6-metylnikotinonitril, **2ac**:
LC/MS (m/z) 479 (MH⁺), RT = 1,87, renhet: 85 %.

5-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-4,6-dimetylnikotinonitril,
20 **2ad**: LC/MS (m/z) 493 (MH⁺), RT = 2,12, renhet: 98 %.

5-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]nikotinonitril, **2ae**: LC/MS (m/z) 465 (MH⁺), RT = 1,87, renhet: 96 %.

25 6-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]nikotinonitril, **2af**: LC/MS (m/z) 465 (MH⁺), RT = 1,79, renhet: 98 %.

6-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-5-fluornikotinonitril, **2ag**:
LC/MS (m/z) 483 (MH⁺), RT = 1,83, renhet: 96 %.

2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]nikotinonitril, **2ah**: LC/MS (m/z) 417
(MH⁺), RT = 1,75, renhet: 93 %.

2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-4,6-dimetylnikotinonitril, **2ai**: LC/MS
(m/z) 445 (MH⁺), RT = 2,04, renhet: 96 %.

6-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-4-metylnikotinonitril, **2aj**:
LC/MS (m/z) 465 (MH⁺), RT = 2,08, renhet: 96 %.

4-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-6-metylnikotinonitril, **2ak**:
LC/MS (m/z) 465 (MH⁺), RT = 1,95, renhet: 89 %.

5-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-4,6-dimetylnikotinonitril,
2al: LC/MS (m/z) 479 (MH⁺), RT = 2,24, renhet: 97 %.

5-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]nikotinonitril, **2am**: LC/MS
(m/z) 451 (MH⁺), RT = 2,00, renhet: 96 %.

6-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]nikotinonitril, **2an**: LC/MS
(m/z) 451 (MH⁺), RT = 1,95, renhet: 74 %.

6-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-5-fluornikotinonitril, **2ao**:
LC/MS (m/z) 469 (MH⁺), RT = 2,00, renhet: 96 %.

5-cyano-4-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)pi-
perazin-1-yl]etylsulfanyl}pyrimidin, **2ap**: LC/MS (m/z) 384
(MH⁺), RT = 1,66, renhet: 99 %.

5 5-cyano-4-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)pi-
perazin-1-yl]etylsulfanyl}-6-metylsulfanyl-2-fenylpyrimi-
din, **2aq**: LC/MS (m/z) 507 (MH⁺), RT = 2,49, renhet: 93 %.

5-cyano-4-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-
yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}pyrimidin, **2ar**: LC/MS (m/z)
409 (MH⁺), RT = 1,70, renhet: 98 %.

10 5-cyano-4-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-
yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-6-metylsulfanyl-2-
fenylpyrimidin, **2as**: LC/MS (m/z) 532 (MH⁺), RT = 2,49,
renhet: 91 %.

15 2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-
yl]etylsulfanyl}-4,6-dimetylpyrimidin, **2at**: LC/MS (m/z) 387
(MH⁺), RT = 1,66, renhet: 95 %.

2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)pi-
perazin-1-yl]etylsulfanyl}-4,6-dimetylpyrimidin, **2au**: LC/MS
(m/z) 413 (MH⁺), RT = 1,70, renhet: 80 %.

20 2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-
yl]etylsulfanyl}-4-metoksynikotinonitril: **2av**: LC/MS (m/z)
414 (MH⁺), RT = 1,8, renhet: 83 %.

25 6-klor-2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)pi-
perazin-1-yl]etylsulfanyl}-5-fluornikotinonitril, **2ax**:
LC/MS (m/z) 436 (MH⁺), RT = 2,0, renhet: 86 %.

6-klor-2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-
yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-5-fluornikotinonitril, **2ay**:
LC/MS (m/z) 461 (MH⁺), RT = 2,0, renhet: 84 %.

2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-5-ethylpyrimidin, **2az**: LC/MS (m/z) 387 (MH⁺), RT = 1,8, renhet: 83 %.

5 2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-4-trifluormetylpyrimidin, **2ba**: LC/MS (m/z) 427 (MH⁺), RT = 1,8, renhet: 78 %.

2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-4,6-dimetoksypprimidin, **2bb**: LC/MS (m/z) 420 (MH⁺), RT = 1,9, renhet: 70 %.

10 4-klor-2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-6-metylpyrimidin, **2bc**: LC/MS (m/z) 433 (MH⁺), RT = 1,8, renhet: 78 %.

15 2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)-piperazin-1-yl]ethylsulfanyl}-4-trifluormetylpyrimidin, **2bd**: LC/MS (m/z) 434 (MH⁺), RT = 2,0, renhet: 84 %.

Farmakologisk testing

Affiniteten til forbindelsene av oppfinnelsen for 5-HT_{1A}-reseptorer ble bestemt ved å måle hemmingen av binding av en radioaktiv ligand ved 5-HT_{1A}-reseptorer som beskrevet i
20 den følgende test:

Hemming av ³H-5-CT-binding til humane 5-HT_{1A}-reseptorer.

Ved denne metode bestemmes legemidlers hemming av bindingen av 5-HT_{1A}-agonisten

25 ³H-5-karboksamido-tryptamin (³H-5-CT) til klonede humane 5-HT_{1A}-reseptorer stabilt uttrykket i transfekterte HeLa-celler (HA7) (Fargin, A. et al. *J. Biol. Chem.* **1989**, 264, 14848) *in vitro*. Assayet ble utført som en modifikasjon av metoden beskrevet av Harrington, M.A. et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**, 268, 1098. Humane 5-HT_{1A}-reseptorer (40 µg

av cellehomogenat) ble inkubert i 15 minutter ved 37 °C i 50 mM Tris-buffer ved pH 7,7 i nærvær av ³H-5-CT. Ikke-spesifikk binding ble bestemt ved å inkludere 10 µM metergolin. Reaksjonen ble terminert ved rask filtrering gjennom Unifilter GF/B-filtre på en Tomtec-cellehøster. Filtre ble talt i en Packard Top-teller. Forbindelser 1a, 1b, 2a, 2c, 2l, 2o, 2s, 2u, 2z, 2aa, 2ah, 2ai og 2aj ble testet og viste IC₅₀-verdier på mindre enn 300 nM.

Forbindelsene av oppfinnelsen har også blitt testet for sin effekt på reopptak av serotonin i den følgende test:

Hemming av ³H-5-HT-opptak i rottehjerne synaptosomer.

Ved å anvende denne metode bestemmes legemidlers evne til å hemme akkumulasjonen av ³H-5-HT i hele rottehjerne synaptosomer *in vitro*. Assayet ble utført som beskrevet av Hyttel, J. *Psychopharmacology* 1978, 60, 13. Forbindelser 1a, 1r, 2a, 2c, 2l, 2o, 2s, 2u, 2z, 2aa, 2ah, 2ai og 2aj ble testet og viste IC₅₀-verdier på mindre enn 20 nM.

Den 5-HT_{1A}-antagonistiske aktivitet til noen av forbindelsene av oppfinnelsen har blitt estimert *in vitro* ved klonede 5-HT_{1A}-reseptorer stabilt uttrykket i transfekterte HeLa-celler (HA7). I denne test estimeres 5-HT_{1A}-antagonistisk aktivitet ved å måle forbindelsenes evne til å antagonisere den 5-HT-induserte hemming av forskolin indust cAMP-akkumulasjon. Assayet ble utført som en modifikasjon av metoden beskrevet av Pauwels, P.J. et al. *Biochem. Pharmacol.* 1993, 45, 375. Forbindelser 1a, 1b, 1e og 1v ble testet og viste IC₅₀-verdier på mindre enn 7000 nM.

Noen av forbindelsene av oppfinnelsen har også blitt testet for sin *in vivo*-effekt på 5-HT_{1A}-reseptorer i assayet beskrevet av Sánchez. C. et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1996, 315, s. 245. I denne test bestemmes antagonistiske effekter

av testforbindelser ved å måle testforbindelsenes evne til å hemme 5-MeO-DMT-indusert 5-HT-syndrom.

Forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse har verdifull aktivitet som serotonin-reopptaksinhibitorer og har antagonistisk effekt ved 5-HT_{1A}-reseptorer. Forbindelsene av oppfinnelsen er derfor ansett nyttige for behandlingen av sykdommer og forstyrrelser mottakelig for hemmingen av serotonin-reopptak og antagonistisk aktivitet ved 5-HT_{1A}-reseptorer. Sykdommer mottakelige for hemmingen av serotonin-reopptak er velkjente i faget og inkluderer affektive sinnslidelser, slik som depresjon, psykose, angstforstyrrelser inklusive generell angstforstyrrelse, panikkforstyrrelse, obsessiv-kompulsiv forstyrrelse, etc.

Som forklart over vil den antagonistiske aktivitet ved 5-HT_{1A}-reseptorer av forbindelsene av oppfinnelsen motvirke den negative feedback-mekanisme indusert ved hemmingen av serotonin-reopptak og er derved forventet å forbedre effekten av den serotonin-reopptakshemmende aktivitet av forbindelsene av oppfinnelsen.

Forbindelsene krevd heri er derfor ansett å være spesielt nyttige som medikamenter med rask virkningsinntreden for behandlingen av depresjon. Forbindelsene kan også være nyttige for behandlingen av depresjoner som er ikke-mottakelige for de for tiden tilgjengelige SSRIer.

Noen av forbindelsene av oppfinnelsen har også blitt funnet å ha affinitet for dopamin D₃- og D₄-reseptorer i de følgende to assayer.

Hemming av bindingen av ³H-YM-09151-2 til humane dopamin D₄-reseptorer

Ved denne metode bestemmes legemidlers hemming av bindingen av [³H]YM-09151-2 (0,06 nM) til membraner av humane klonede dopamin D_{4,2}-reseptorer uttrykket i CHO-celler *in vitro*.

Metode modifisert fra NEN Life Science Products, Inc., teknisk datasertifikat PC2533-10/96.

Hemming av bindingen av [³H]-spiperon til humane D₃-reseptorer

- 5 Ved denne metode bestemmes legemidlers hemming av bindingen av [³H]-spiperon (0,3 nM) til membraner av humane klonede dopamin D₃-reseptorer uttrykket i CHO-celler *in vitro*. Metode modifisert fra R.G. MacKenzie et al. *Eur. J. Pharm.-Mol. Pharm. Sec.* **1994**, 266, 79-85.
- 10 Som sett fra det ovennevnte viser forbindelsene av oppfinnelsen affinitet for 5-HT_{1A}-reseptorene, hemmende aktivitet ved serotonin-reopptakssetene, og affinitet for dopamin D₃- og D₄-reseptorer. Følgelig anses forbindelsene nyttige for behandlingen av psykiatriske og nevrologiske forstyrrelser
- 15 som nevnt tidligere.

Farmasøytisk formulering

- De farmasøytiske formuleringer av oppfinnelsen kan fremstilles ved konvensjonelle metoder i faget. For eksempel: Tabletter kan fremstilles ved å blande den aktive ingre-
- 20 diens med vanlige adjuvanser og/eller fortynningsmidler og deretter sammentrykke blandingen i en konvensjonell tabletteringsmaskin. Eksempler på adjuvanser eller fortynningsmidler omfatter: maisstivelse, potetstivelse, talk, magnesiumstearat, gelatin, laktose, gummier og lignede.
- 25 Alle andre adjuvanser eller additiver vanligvis anvendt for slike formål slik som fargestoffer, smaksstoffer, preservative etc. kan anvendes forutsatt at de er kompatible med de aktive ingredienser.

- Løsninger for injeksjoner kan fremstilles ved å løse den
- 30 aktive ingrediens og mulige additiver i en del av løsningsmidlet for injeksjon, fortrinnsvis sterilt vann, å justere løsningen til ønsket volum, sterilisere løsningen og fylle

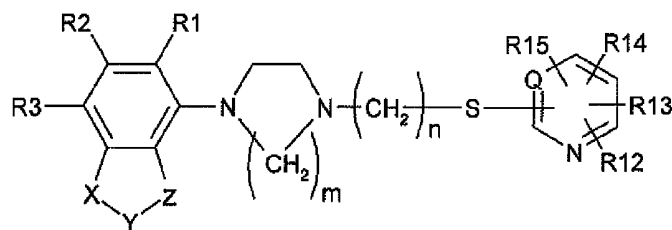
den i passende ampuller eller flasker. Ethvert passende additiv konvensjonelt anvendt i faget kan tilsettes, slik som tonisitettsmidler, preservativer, antioksidanter, etc.

De farmasøytiske sammensetninger av denne oppfinnelse eller de som fremstilles i overensstemmelse med denne oppfinnelse kan administreres ved enhver passende rute, for eksempel oralt i form av tabletter, kapsler, pulvere, siruper, etc., eller parenteralt i form av løsninger for injeksjon. For å fremstille slike sammensetninger kan velkjente metoder i faget anvendes, og alle farmasøytisk akseptable bærere, fortynningsmidler, eksipienser eller andre additiver normalt anvendt i faget kan anvendes.

Forbindelsene av oppfinnelsen administreres beleilig i enhetsdoseringsform inneholdende forbindelsene i en mengde på ca 0,01 til 1000 mg. Den totale daglige dose er vanligvis i området på ca 0,05 - 500 mg, og mest foretrukket ca 0,1 til 50 mg av den aktive forbindelse av oppfinnelsen.

Patentkrav

1.



(I)

20

hvor

X representerer O eller NH;

Y er $-CH_2-CH_2-$ eller $-CO-CH_2-$;

Z representerer O eller S;

25 n er 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 eller 10;

m er 2 eller 3;
Q er N, C eller CH;

$R^1 - R^3$ representerer hydrogen, halogen eller cyano;

$R^{12} - R^{15}$ er hver uavhengig valgt fra hydrogen, halogen,
5 cyano, trifluormetyl, C_{1-6} -alkyl, piperidinyl eller
fenylsulfonyl;

eller et syreaddisjonssalt derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori Z er -O-.

3. Forbindelse ifølge krav 1, hvori Y er $-CH_2CO-$.

10 4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori n er 2, 3 eller 4.

5. Forbindelse ifølge krav 4, hvori n er 2.

6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori R^{12} , R^{13} , R^{14} og R^{15} er uavhengig valgt fra gruppen
15 bestående av hydrogen, halogen, C_{1-6} -alkyl, cyano og
trifluormetyl.

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori R^{12} , R^{13} , R^{14} og R^{15} er uavhengig valgt fra gruppen
bestående av hydrogen, trifluormetyl, cyano, metyl, etyl,
20 klor, brom, fluor og 1-piperidinyl.

8. Forbindelse ifølge krav 1 som er

2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-6-metylnikotinonitril, 1a

2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-6-metyl-4-trifluormetylnikotinonitril, 1b
25

2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-6-metyl-4-trifluormetylniko-

tinonitril, 1c
 {2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-6-metylnikotinonitril, 1e
 3-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etoksy}-2-metylpyridin, 1f
 5 2-{4-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]-butylsulfanyl}-5-trifluormetylpyridin, 1p
 2-{4-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]butylsulfanyl}-5-trifluormetylpyridin, 1q
 10 2-{4-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]butylsulfanyl}-5-trifluormetylpyridin, 1r
 2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]propylsulfanyl}-5-trifluormetylpyridin, 1s
 2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]propylsulfanyl}-4,6-dimetyl-nikotinonitril, 1t
 15 2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]butylsulfanyl}-4,6-dimetyl-nikotinonitril, 1u
 2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]propylsulfanyl}-5-trifluormetylpyridin, 1v
 20 2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]propylsulfanyl}-4,6-dimetylnikotinonitril, 1x

 2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}nikotinonitril, 2a
 2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-4-metyl-6-(piperidin-1-yl)-nikotinonitril, 2c
 25 2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}nikotinonitril, 2e
 2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-4,6-dimetyl-3-fenylsulfonylpyridin, 2l
 30 2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}pyridin, 2m
 2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-4,6-dimetylnikotinonitril, 2n
 35 6-klor-2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-4-metylnikotinonitril, 2o
 5-klor-2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)-

- piperazin-1-yl]etylsulfanyl}nikotinonitril, 2p
 6-klor-2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}nikotinonitril, 2q
 6-klor-2-{3-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-5-fluornikotinonitril, 2r
 2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-4,6-dimetylnikotinonitril, 2s
 6-klor-2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-4-metylnikotinonitril, 2t
 5-klor-2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-4,6-dimetylnikotinonitril, 2u
 5-klor-2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}nikotinonitril, 2v
 6-klor-2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}nikotinonitril, 2x
 6-klor-2-{3-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-5-fluornikotinonitril, 2y
 2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]nikotinonitril, 2z
 2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-4,6-dimetylnikotinonitril, 2aa
 6-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-4-metylnikotinonitril, 2ab
 4-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-6-metylnikotinonitril, 2ac
 5-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-4,6-dimetylnikotinonitril, 2ad
 5-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]nikotinonitril, 2ae
 6-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]nikotinonitril, 2af
 6-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-3-on-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-5-fluornikotinonitril, 2ag
 2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl]nikotinonitril, 2ah
 2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)piperazin-

- 1-yl]etylsulfanyl]-4,6-dimetylnikotinonitril, 2ai
 6-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)-
 piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-4-metylnikotinonitril, 2aj
 4-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)pi-
 5 perazin-1-yl]etylsulfanyl]-6-metylnikotinonitril, 2ak
 5-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)pi-
 perazin-1-yl]etylsulfanyl]-4,6-dimetylnikotinonitril, 2al
 5-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)pi-
 perazin-1-yl]etylsulfanyl]nikotinonitril, 2am
 10 6-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)-
 piperazin-1-yl]etylsulfanyl]nikotinonitril, 2an
 6-klor-2-[2-[4-(6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-8-yl)-
 piperazin-1-yl]etylsulfanyl]-5-fluornikotinonitril, 2ao
 5-cyano-4-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)pi-
 15 perazin-1-yl]etylsulfanyl}pyrimidin, 2ap
 5-cyano-4-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-
 yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}pyrimidin, 2ar
 2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-
 yl]etylsulfanyl}-4,6-dimetylpyrimidin, 2at
 20 2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)pi-
 perazin-1-yl]etylsulfanyl}-4,6-dimetylpyrimidin, 2au
 6-klor-2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)pi-
 perazin-1-yl]etylsulfanyl}-5-fluornikotinonitril, 2ax
 6-klor-2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-
 25 yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-5-fluornikotinonitril, 2ay
 2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-
 yl]etylsulfanyl}-5-etylpyrimidin, 2az
 2-{2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)piperazin-1-
 yl]etylsulfanyl}-4-trifluormetylpyrimidin, 2ba
 30 4-klor-2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-
 yl)piperazin-1-yl]etylsulfanyl}-6-metylpyrimidin, 2bc
 2-{2-[4-(8-cyano-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-5-yl)pi-
 perazin-1-yl]etylsulfanyl}-4-trifluormetylpyrimidin, 2bd

eller et syreaddisjonssalt derav.

- 35 9. Farmasøytisk sammensetning omfattende minst en
 forbindelse med formel I ifølge kravene 1-8, eller et

farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav i en terapeutisk effektiv mengde og i kombinasjon med en eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller fortynningsmidler.

- 5 10. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 til 8 eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav for fremstillingen av et medikament for behandlingen av affektive sinnslidelser slik som generell angst-forstyrrelse, panikkforstyrrelse, obsessiv-kompulsiv
- 10 forstyrrelse, depresjon, sosial fobi og spiseforstyrrelser, og nevrologiske forstyrrelser slik som psykose.