



(12) PATENT

(19) NO

(11) 329380

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

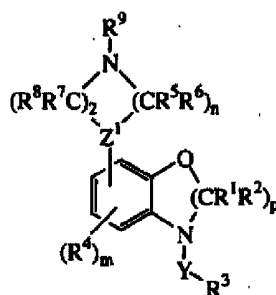
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
m fler

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20044665	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.05.05 PCT/EP2003/04671
(22)	Inng.dag	2004.10.28	(85)	Videreføringsdag	2004.10.28
(24)	Løpedag	2003.05.05	(30)	Prioritet	2002.05.13, US, 378003
(41)	Alm.tilgj	2004.12.03			
(45)	Meddelt	2010.10.04			
(73)	Innehaver	F Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 BASEL, Sveits			
(72)	Oppfinner	Jacob Berger, 12135 Dawn Lane, US-CA94022 LOS ALTOS HILLS, USA Robin Douglas Clark, 4894 Kua Road, US-HI96765 LAWAI, USA Shu Hai Zhao, 426 Ositos Avenue, US-CA94068 SUNNYVALE, USA			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Benzoksazin-derivater, fremgangsmåte for fremstilling av slike, farmasøytiske preparater omfattende slike samt anvendelse av slike for fremstilling av medikamenter for behandling eller forebygging av sykdom
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammendrag	

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse med formelen:



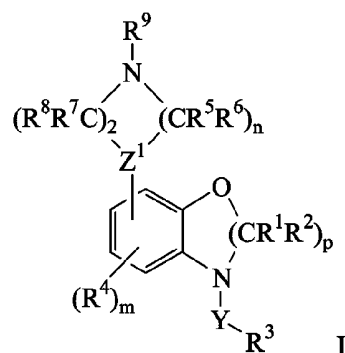
et farmasøytisk akseptabelt salt eller et prodrug derav, hvor R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, Y, Z¹, m, n og p er som definert her. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også preparater som omfatter, metoder for anvendelse av og metoder for fremstilling av forbindelser med formel I.

Foreliggende oppfinnelse angår benzoksazin-derivater og tilhørende preparater, metoder for anvendelse ved fremstilling av terapeutiske midler og fremstillingsmetoder derav.

Virkningene av neurotransmitteren 5-hydroksytryptamin (5-HT) som er en viktig modulerende neurotransmitter i hjernen, blir mediert gjennom flere reseptorfamilier som kalles 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6 og 5-HT7. På grunnlag av det høye nivået av 5-HT6-reseptor-mRNA i hjernen, er det hevdet at 5-HT6-reseptoren kan spille en rolle i patologien for lidelser i sentralnervesystemet og ved behandling av disse. Spesielt 5-HT6-selektive ligander er utpekt som potensielt anvendelige ved behandling av visse CNS-lidelser, så som Parkinsons sykdom, Huntingtons sykdom, angst, depresjon, manisk depresjon, psykoser, epilepsi, obsessive tvangslidelser, migrene, Alzheimers sykdom (bedring av kognitiv hukommelse), søvnforstyrrelser, spiseforstyrrelser så som anoreksi og bulimi, panikkanfall, oppmerksomhetssvikt/hyperaktivitet-lidelse (ADHD), oppmerksomhetssvikt-lidelse (ADD), avvenning fra medikamentmisbruk så som kokain, etanol, nikotin og benzodiazepiner, schizofreni og også lidelser relatert til ryggmargstraume og/eller hodeskade så som hydrokefali. Slike forbindelser er også forventet å være anvendelige ved behandling av visse gastrointestinale (GI) lidelser så som funksjonell tarm-lidelse. Se for eksempel B.L. Roth et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1994**, 268, s. 1403-14120, D. R. Sibley et al., *Mol. Pharmacol.*, **1993**, 43, 320-327, A. J. Sleight et al., *Neurotransmission*, **1995**, 11, 1-5 og A. J. Sleight et al., *Serotonin ID Research Alert*, **1997**, 2(3), 115-8.

Selv om noen 5-HT6-modulatorer er beskrevet, er det fortsatt behov for forbindelser som er anvendelige for modulering av 5-HT6.

Ett formål ifølge foreliggende oppfinnelse er (i) forbindelser med formelen:



et farmasøytisk akseptabelt salt eller et prodrug derav,

hvor

5 m er et helt tall fra 0 til 3;

n og p er i hvert enkelt tilfelle 2 eller 3;

Y er $-\text{SO}_2-$;

Z^1 er N;

R^1 og R^2 er hydrogen;

10 R^3 er aryl eller heteroaryl

hvor aryl er fenyl eventuelt substituert med halogen, CN, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, OH, karbamoyl, C_1 - C_6 -alkylsulfonyl, C_1 - C_6 -alkylsulfonylamino eller piperazinyll; dihydro-benzodioksinyll; eller naftyl eventuelt substituert med halogen; og

15 hvor heteroaryl er tienyl eventuelt substituert med halogen; imidazolyl eventuelt substituert med C_1 - C_6 -alkyl; kinolyl; isokinolyl; benzoooksadiazolyl; benzotiadiazolyl; eller benzodioksinyll;

R^4 er i hvert enkelt tilfelle halogen, C_1 - C_6 -alkyl eller C_1 - C_6 -alkoksy;

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 og R^9 er i hvert enkelt tilfelle hydrogen eller C_1 - C_6 -alkyl.

Andre formål med foreliggende oppfinnelse er:

(ii) Forbindelse fra (i), hvor m er et helt tall fra 0 til 2.

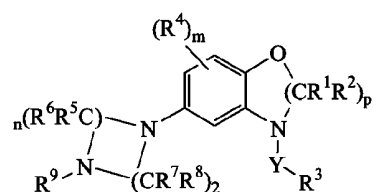
(iii) Forbindelse fra (i),

hvor

5 m er 0 eller 1;

n er et helt tall fra 2 til 3, p er 2;

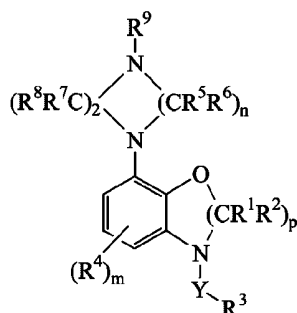
(iv) Forbindelse i henhold til hvilken som helst av (i) til (iii) med formelen:



hvor

10 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, m, n, p$ og Y er som definert i de nevnte krav.

(v) Forbindelse i henhold til hvilken som helst av (i) til (iii) med formelen:



hvor

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, m, n, p$ og Y er som definert i de nevnte krav.

15 (vi) Forbindelse i henhold til hvilken som helst av (i) til (v), hvor n og p er 2.

- (vii) Forbindelse i henhold til hvilken som helst av (i) til (vi), hvor R^4 i hvert enkelt tilfelle er klor, fluor, metoksy eller metyl.
- (viii) Forbindelse i henhold til hvilken som helst av (i) til (vii), hvor m er 1.
- (ix) Forbindelse i henhold til hvilken som helst av (i) til (viii), hvor R^3 er aryl; hvor aryl er fenyl eventuelt substituert med halogen, CN, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, OH, karbamoyl, C_1 - C_6 -alkylsulfonyl, C_1 - C_6 -alkylsulfonylamino eller piperazinyl; dihydro-benzodioksinyll; eller naftyl eventuelt substituert med halogen.
- (x) Forbindelse i henhold til (ix), hvor R^3 er fenyl eller halogenid-substituert fenyl.
- (xi) Forbindelse i henhold til hvilken som helst av (ix) til (x), hvor R^3 er fenyl, 2-fluorfenyl, 2-klorfenyl, 3,4-diklorfenyl, 4-klorfenyl, 3-klorfenyl, 4-metoksyfenyl, 3,5-diklorfenyl, 2,6-diklorfenyl, 2,4-diklorfenyl, 3-metansulfonylaminofenyl, 2-metansulfonylfenyl, 2-karbamoylfenyl, 3-metansulfonylfenyl, 4-metansulfonylfenyl, 3-fluorfenyl, naftyl, 2,4-difluorfenyl, 2-cyanofenyl, 2-klor-4-fluorfenyl, 5-fluor-2-metylfenyl, 5-klornaftyl.
- (xii) Forbindelse ifølge hvilken som helst av (ix) til (xi), hvor R^3 er 4-fluor-2-metylfenyl, 2-hydroksyfenyl, 4-piperazin-1-yl eller 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksinyll.
- (xiii) Forbindelse i henhold til (i) til (xii), hvor R^3 er fenyl, 2-klorfenyl eller 2-fluorfenyl.
- (xiv) Forbindelse i henhold til (i) til (viii), hvor R^3 er heteroaryl, hvor heteroaryl er tienyl eventuelt substituert med halogen; imidazolyl eventuelt substituert med C_1 - C_6 -alkyl; kinolyl; isokinolyl; benzooksadiazolyl; benzotiadiazolyl; eller benzodioksinyll.
- (xv) Forbindelse i henhold til (xiv), hvor R^3 er kinolin-8-yl, 2-tiofenyl, 5-klortiofen-2-yl, isokinolin-5-yl, benzo[1,2,5]tiadiazol-4-yl, 1-metyl-1H-imidazol-4-yl eller benzo[1,2,5]-oksadiazol-4-yl.
- (xvi) Forbindelse i henhold til hvilken som helst av (i) til (iii), hvor m er 0 eller 1.
- (xvii) Forbindelse i henhold til (ix), hvor R^9 er hydrogen.
- (xviii) Forbindelse i henhold til (i) til (iii), hvor R^5 , R^6 , R^7 og R^8 er hydrogen.

(xix) Forbindelse ifølge (i) til (iii), hvor m er 0.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også metoder for fremstilling av, preparater som omfatter og metoder for anvendelse av forbindelser med formel I.

5 Om ikke annet er angitt i kravene, har de følgende betegnelser som blir anvendt i denne søknaden, inkludert beskrivelse, definisjonene som er oppgitt nedenfor. Det skal bemerkes at entallsformene "en", "ei" eller "et", slik de blir anvendt i beskrivelsen og de vedlagte krav, omfatter flertallshenvisninger, såfremt ikke sammenhengen klart tilsier noe annet.

10 "Agonist" angir en forbindelse som forsterker aktiviteten til en annen forbindelse eller et reseptorsete eller sagt med andre ord som er kjent for fagkyndige, og er definert f.eks. i Goodman og Gilmans "The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7. utg., side 35, Macmillan Publ. Company, Canada, 1985.

15 "Alkyl" betyr den enverdige, lineære eller forgrenede, mettede hydrokarbongruppe som består utelukkende av karbon- og hydrogenatomer og som har fra ett til tolv karbonatomer. "Lavere alkyl" angir en alkylgruppe med ett til seks karbonatomer. Eksempler på alkylgrupper omfatter metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek-butyl, *tert*-butyl, pentyl, n-heksyl, oktyl, dodecyl, eller de som er spesifikt eksemplifisert her.

20 "Alkylen" betyr en lineær, mettet, toverdige hydrokarbonrest med ett til seks karbonatomer, eller en forgrenet, mettet, toverdige hydrokarbonrest med tre til seks karbonatomer, f.eks. metylen, etylen, 2,2-dimetyletylen, propylen, 2-metylpropylen, butylen, pentylen, eller de som er spesifikt eksemplifisert her.

25 "Alkoksy" betyr en gruppe med formelen $-OR^z$, hvor R^z er en alkylgruppe som definert her. Eksempler på alkoksigrupper omfatter metoksy, etoksy, isopropoksy, eller de som er spesifikt eksemplifisert her.

"Antagonist" angir en forbindelse som reduserer eller hindrer virkningen av en annen forbindelse eller et reseptorsete eller sagt med andre ord som er kjent for fagkyndige, og er definert f.eks. i Goodman og Gilmans "The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7. utg., side 35, Macmillan Publ. Company, Canada, 1985.

“Aryl” betyr en enverdig, cyklisk, aromatisk hydrokarbongruppe som består av en mono- eller bicyklisk, aromatisk ring. Arylgruppen er eventuelt substituert med én, to eller tre, fortrinnsvis én eller to, substituenten, hvor substituenten i hvert enkelt tilfelle er hydroksy, cyano, alkyl, alkoksy, tiol, tioalkyl, halogen, halogenalkyl, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, piperazinyl eller piperidinyl, om ikke annet er bestemt angitt. Eksempler på arylgrupper omfatter eventuelt substituert fenyl og eventuelt substituert naftyl, eller de som er spesifikt eksemplifisert her.

“Cykloalkyl” betyr en enverdig, mettet, karbocyklisk gruppe som består av mono- eller bicykliske ringer. Cykloalkylgruppen er eventuelt substituert med én eller flere substituenten, hvor substituenten i hvert enkelt tilfelle er hydroksy, alkyl, alkoksy, halogen, halogenalkyl, amino, monoalkylamino eller dialkylamino, om ikke annet er bestemt angitt. Eksempler på cykloalkylgrupper omfatter syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl, eller de som er spesifikt eksemplifisert her.

“Cykloalkylalkyl” betyr en gruppe med formelen $-R'-R$, hvor R' er alkylene og R er cykloalkyl som definert her, eller de som er spesifikt eksemplifisert her.

“Sykdomstilstand” betyr enhver sykdom, tilstand, symptom eller indikasjon.

Betegnelsen “halogen” viser til en substituent som er fluor, klor, brom eller jod, fortrinnsvis fluor eller klor.

“Halogenalkyl” betyr alkyl slik det er definert her, hvor ett eller flere hydrogenatomer er erstattet med like eller forskjellige halogenatomer. Eksempler på halogenalkylgrupper omfatter $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, perfluoralkyl (f.eks. $-\text{CF}_3$), eller de som er spesifikt eksemplifisert her.

“Heteroaryl” betyr en monocyklisk eller bicyklisk rest med 5 til 12, fortrinnsvis 5 til 10, ringatomer, som har minst én aromatisk ring og videre inneholder ett, to eller tre ring-heteroatomer valgt fra N, O eller S, hvor de resterende ringatomer er C. Heteroarylgruppen er eventuelt substituert med én, to eller tre, fortrinnsvis, én eller to, mest foretrukket én, substituent, hvor substituenten i hvert enkelt tilfelle er hydroksy, cyano, alkyl, alkoksy, tioalkyl, halogen, halogenalkyl, hydroksyalkyl, alkoksykarbonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, aminokarbonyl, piperazinyl, piperidinyl eller karbonylamino,

fortrinnsvis halogen eller alkyl, om ikke annet er bestemt angitt. Eksempler på hetero-arylgrupper omfatter imidazolyl, oksazolyl, tiazolyl, pyrazinyl, tiofenyl, furanyl, pyranyl, pyridinyl, kinolinyl, isokinolinyl, benzofuryl, benzotiofenyl, benzotiopyranyl, benzimidazolyl, benzooksazolyl, benzooksadiazolyl, benzotiazolyl, benzotiadiazolyl, benzopyranyl, isoindolyl, eller de som er spesifikt eksemplifisert her.

“Heterocykloamino” betyr en mettete ring hvor minst ett ringatom er N-, NH- eller N-alkyl, og de resterende ringatomer danner en alkylengruppe, eller de som er spesifikt eksemplifisert her.

“Heterocyklyl” betyr en enverdig, mettete gruppe som består av én til tre ringer, som omfatter ett, to eller tre heteroatomer (valgt fra nitrogen, oksygen eller svovel). Heterocyklylgruppen er eventuelt substituert med én, to eller tre, fortrinnsvis én eller to, substituent, hvor substituenten i hvert enkelt tilfelle er hydrokso, alkyl, alkokso, tioalkyl, halogen, halogenalkyl, hydroksoalkyl, alkoksoalkyl, amino, alkylamino, dialkylamino, aminokarbonyl eller karbonylamino, om ikke annet er bestemt angitt. Eksempler på heterocykliske grupper omfatter morfolinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, eller de som er spesifikt eksemplifisert her.

“Utgående gruppe” betyr gruppen med betydningen konvensjonelt forbundet med dette i syntetisk organisk kjemi, dvs. ett atom eller en gruppe som er utskiftbar under substitusjonsreaksjonsbetingelser. Eksempler på utgående grupper omfatter halogen, alkan eller arylensulfonyloksy, så som metansulfonyloksy, etansulfonyloksy, tiometyl, benzensulfonyloksy, tosyloksy og tienyloksy, dihalogen-fosfinoyloksy, eventuelt substituert benzyloksy, isopropyloksy, acyloksy, eller de som er spesifikt eksemplifisert her.

“Modulator” betyr et molekyl som interagerer med et mål. Interaksjoner omfatter, agonist, antagonist som definert her.

“Eventuell” eller “eventuelt” betyr at den deretter beskrevne hendelse eller omstendighet kan forekomme, men ikke nødvendigvis vil forekomme, og at beskrivelsen omfatter tilfeller hvor hendelsen eller omstendigheten forekommer og tilfeller hvor den ikke forekommer.

“Inert, organisk løsningsmiddel” eller “inert løsningsmiddel” betyr at løsningsmidlet er inert under de reaksjonsbetingelser som er beskrevet i sammenheng med det, og omfatter for eksempel benzen, toluen, acetonitril, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid, kloroform, metylenklorid eller diklormetan, diklorethan, dietyleter, etylacetat, aceton, metyletylketon, metanol, etanol, propanol, isopropanol, *tert*-butanol, dioksan og pyridin. Såfremt ikke det motsatte er spesifisert, er løsningsmidlene som blir anvendt i reaksjonene ifølge foreliggende oppfinnelse, inerte løsningsmidler.

“Farmasøytisk akseptabel” betyr at noe er anvendelig ved fremstilling av et farmasøytisk preparat som generelt sett er sikkert, ikke-toksisk og hverken biologisk eller på annen måte uheldig, og omfatter det som er akseptabelt for veterinær anvendelse, så vel som human farmasøytisk anvendelse.

“Farmasøytisk akseptable salter” av en forbindelse betyr salter som er farmasøytisk akseptable, slik det er definert her, og som har stamforbindelsens ønskede farmakologiske virkning. Slike salter omfatter:

syreaddisjonssalter dannet med uorganiske syrer så som saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende; eller dannet med organiske syrer så som eddiksyre, benzensulfonsyre, benzosyre, kamfersulfonsyre, sitronsyre, etansulfonsyre, fumarsyre, glukoseheptonsyre, glukonsyre, glutaminsyre, glykolsyre, hydroksynaftosyre, 2-hydroksyetansulfonsyre, melkesyre, maleinsyre, eplesyre, malonsyre, mandelsyre, metansulfonsyre, mukonsyre, 2-naftalensulfonsyre, propionsyre, salicylsyre, ravsyre, vinsyre, p-toluensulfonsyre, trimetyleddiksyre; eller

salter dannet når et surt proton som foreligger i stamforbindelsen, enten blir erstattet med et metallion, f.eks. et alkalimetallion, et jordalkalimetallion eller et aluminiumion; eller blir samordnet med en organisk eller uorganisk base. Akseptable organiske baser omfatter dietanolamin, etanolamin, N-metylglukamin, trietanolamin, trometamin. Akseptable uorganiske baser omfatter aluminiumhydroksyd, kalsiumhydroksyd, kaliumhydroksyd, natriumkarbonat og natriumhydroksyd.

De foretrukne farmasøytisk akseptable salter er saltene dannet fra eddiksyre, saltsyre, svovelsyre, metansulfonsyre, maleinsyre, fosforsyre, vinsyre, sitronsyre, natrium, kalium, kalsium, sink og magnesium.

Det er underforstått at alle henvisninger til farmasøytisk akseptable salter, omfatter løsningsmiddel-addisjonsformer (solvater) eller krystallformer (polymorfer) som definert her, av samme syreaddisjonssalt.

“Prodrug” betyr en farmakologisk inaktiv form av en forbindelse som må 5 metaboliseres *in vivo*, f.eks. av biologiske væsker eller enzymer i en pasient etter administrering, til en farmakologisk aktiv form av forbindelsen, for å fremkalle den ønskede farmakologiske effekt. Prodrugget kan metaboliseres før absorpsjon, under absorpsjon, etter absorpsjon eller et spesifikt sted. Selv om metabolismen av mange forbindelser primært skjer i leveren, kan metabolisme i varierende grad skje i nesten alle 10 andre vev og organer, spesielt lungene. Prodrug-former av forbindelser kan anvendes for eksempel for å forbedre biotilgjengelighet, forbedre pasientens aksept av legemidlet, så som ved å maskere eller redusere ubehagelige karakteristika så som bitter smak eller gastrointestinal irritasjon, endre oppløselighet for eksempel ved intravenøs anvendelse, gi langvarig eller forlenget frigivning eller avlevering, lette formulering av preparatet eller gi 15 stedsspesifikk avlevering av forbindelsen.

“Beskyttende gruppe” eller “beskyttelsesgruppe” betyr gruppen som selektivt blokkerer ett reaktivt sete i en flerfunksjonell forbindelse, slik at en kjemisk reaksjon kan utføres selektivt ved et annet ubeskyttet reaktivt sete i betydningen konvensjonelt anvendt i syntetisk kjemi. Visse prosesser ifølge foreliggende oppfinnelse avhenger av de 20 beskyttende gruppene som blokkere reaktivt nitrogen og/eller oksygenatomer som foreligger i reaktantene. Her blir for eksempel betegnelsene “amino-beskyttelsesgruppe” og “nitrogen-beskyttelsesgruppe” anvendt om hverandre og viser til de organiske grupper som er ment å beskytte nitrogenatomet mot uønskede reaksjoner under synteseprosedyrer. Eksempler på nitrogen-beskyttelsesgrupper omfatter trifluor-acetyl, acetamido, benzyl 25 (Bn), benzyloksykarbonyl (karbobenzyloksy, CBZ), p-metoksy-benzyloksykarbonyl, p-nitrobenzyloksykarbonyl, *tert*-butoksykarbonyl (BOC). En fagkyndig på området vil kunne velge en gruppe med tanke på enkel fjerning og evne til å tåle de følgende reaksjoner.

“Solvater” betyr løsningsmiddel-addisjonsformer som inneholder enten støkiometriske eller ikke-støkiometriske mengder av løsningsmiddel. Noen forbindelser 30 har en tendens til å holde et bestemt molforhold av løsningsmiddel-molekyler i den krystallinske faststoff-tilstand, og derved danne et solvat. Dersom løsningsmidlet er vann,

er det dannede solvat et hydrat, og når løsningsmidlet er alkohol, er det dannede solvat et alkoholat. Hydrater blir dannet ved å kombinere ett eller flere molekyler vann med én av substansene, hvor vannet beholder sin molekylære tilstand som H₂O, og slike kombinasjoner er i stand til å danne ett eller flere hydrater.

5 “Pasient” betyr pattedyr og dyr som ikke er pattedyr. Pattedyr betyr ethvert medlem av pattedyrklassen, inkludert mennesker; ikke-humane primater så som sjimpanser og andre aper og apearter; husdyr så som storfe, hester, sauer, geiter og svin; kjæledyr så som kaniner, hunder og katter; forsøksdyr, inkludert gnagere, så som rotter, mus og marsvin; og lignende. Eksempler på dyr som ikke er pattedyr, omfatter fugler og lignende. Betegnelsen
10 “pasient” betegner ikke en spesiell alder eller et spesielt kjønn.

 “Terapeutisk effektiv mengde” betyr en mengde av en forbindelse som, når den blir administrert til en pasient for behandling av en sykdomstilstand, er tilstrekkelig til å bevirke behandling av sykdomstilstanden. Den “terapeutisk effektive mengde” vil variere avhengig av forbindelsen, sykdomstilstanden som behandles, alvorlighetsgraden av
15 sykdommen som behandles, pasientens alder og generelle helsetilstand, administreringsformen og -måten, den behandlende leges eller veterinærs vurdering og andre faktorer.

 Betegnelsene “de som er definert ovenfor” og “de som er definert her” når det vises til en variabel, omfatter som referanse den brede definisjon av variabelen, så vel som foretrukne, mer foretrukne og mest foretrukne definisjoner om det foreligger.

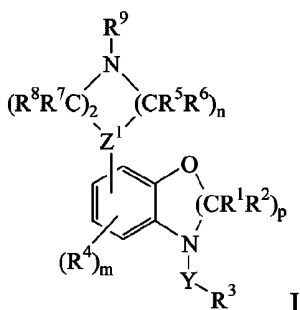
20 “Behandle” eller “behandling av” en sykdomstilstand omfatter:

- (i) forebygge sykdomstilstanden, dvs. medfører at de kliniske symptomer på sykdomstilstanden ikke utvikles hos en pasient som er utsatt eller predisponert for sykdomstilstanden, men som ennå ikke opplever eller viser symptomer på sykdomstilstanden.
- 25 (ii) hemme sykdomstilstanden, dvs. stanse utviklingen av sykdomstilstanden eller dens kliniske symptomer, eller
- (iii) lindre sykdomstilstanden, dvs. medføre midlertidig eller permanent regresjon av sykdomstilstanden eller dens kliniske symptomer.

Betegnelsene “behandle”, “bringe i kontakt med” og “omsette” når det vises til en kjemisk reaksjon, betyr å kombinere eller blande to eller flere reagenser under passende betingelser for å fremstille det angitte og/eller det ønskede produkt. Det er underforstått at reaksjonen som gir det angitte og/eller det ønskede produkt, ikke nødvendigvis er et direkte resultat av kombinasjonen av to reagenser som innledningsvis ble tilsatt, dvs. det kan 5 dannes ett eller flere mellomprodukter i blandingen, som til slutt fører til dannelsen av det angitte og/eller det ønskede produkt.

Generelt er nomenklaturen som blir anvendt i denne søknaden, basert på AUTONOM™ v,4,0, et datasystem fra Beilstein Institute for generering av nomenklatur 10 etter IUPAC-systemet. Kjemiske strukturer som blir vist her, ble fremstilt ved anvendelse av ISIS® v. 2,2. Enhver åpen valens på et karbon-, nitrogen- eller oksygenatom i de kjemiske strukturerne her, skal forstås som en indikasjon på tilstedeværelse av et hydrogenatom.

I ett aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse med formelen:



15

et farmasøytisk akseptabelt salt eller et prodrug derav,

hvor

hvor

m er et helt tall fra 0 til 3;

20 n og p er i hvert enkelt tilfelle 2 eller 3;

Y er $-\text{SO}_2-$;

Z¹ er N;

R^1 og R^2 er hydrogen;

R^3 er aryl eller heteroaryl

5 hvor aryl er fenyl eventuelt substituert med halogen, CN, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy, OH, karbamoyl, C₁-C₆-alkylsulfonyl, C₁-C₆-alkylsulfonylamino eller piperazinyll; dihydro-benzodioksinyll; eller naftyl eventuelt substituert med halogen; og

hvor heteroaryl er tienyl eventuelt substituert med halogen; imidazolyl eventuelt substituert med C₁-C₆-alkyl; kinolyl; isokinolyl; benzooksadiazolyl; benzotiadiazolyl; eller benzodioksinyll;

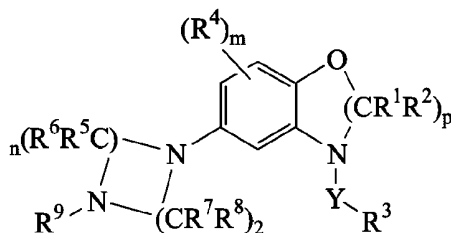
10 R^4 er i hvert enkelt tilfelle halogen, C₁-C₆-alkyl eller C₁-C₆-alkoksy;

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 og R^9 er i hvert enkelt tilfelle hydrogen eller C₁-C₆-alkyl.

Det er underforstått at omfanget av foreliggende oppfinnelse ikke bare omfatter de forskjellige isomerer som kan foreligge, men også de forskjellige blandinger av isomerer som kan dannes. Videre omfatter også foreliggende oppfinnelse solvater og salter av

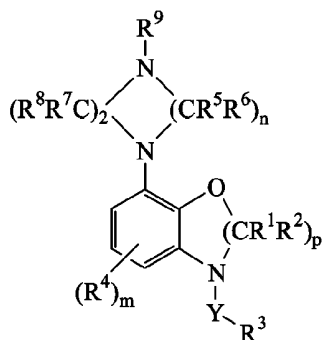
15 forbindelser med formel I.

I én utførelsesform har forbindelser med formel I formelen:



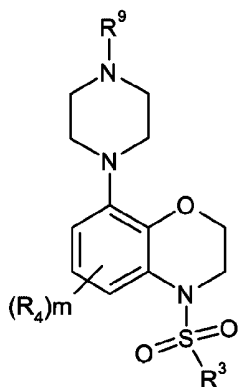
hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , m , n , p og Y er de som er definert her.

I ytterligere én utførelsesform har forbindelser med formel I formelen:



hvor $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, m, n, p$ og Y er de som er definert her. Mer spesifikt er det slik at når n er 2, p er 2, Y er $-S(O_2)-$ og R^1, R^2, R^5, R^6, R^7 og R^8 er hydrogen, kan

5 forbindelser med formel I representeres ved formelen:



hvor R^3 og R^9 er som definert her.

I én spesiell utførelsesform er R^3 aryl, hvor aryl er fenyl eventuelt substituert med halogen, CN, C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkoksy, OH, karbamoyl, C_1-C_6 -alkylsulfonyl, C_1-C_6 -alkylsulfonfylamino eller piperazinyll; dihydro-benzodioksinyll; eller naftyl eventuelt substituert med halogen.

10

R^3 er fortrinnsvis fenyl eller halogenid-substituert fenyl eller naftyl eller halogenid-substituert naftyl. Det er mer foretrukket at R^3 er fenyl, 2-fluorfenyl, 2-klorfenyl, 3,4-diklorfenyl, 4-klorfenyl, 3-klorfenyl, 4-metoksyfenyl, 3,5-diklorfenyl, 2,6-diklorfenyl, 2,4-diklorfenyl, 3-etansulfonfylaminofenyl, 2-metansulfonfylfenyl, 2-

15

karbamoylfenyl, 3-metansulfonylfenyl, 4-metansulfonylfenyl, 3-fluorfenyl, naftyl, 2,4-difluorfenyl, 2-cyanofenyl, 2-klor-4-fluorfenyl, 2-metyl-5-fluorfenyl eller 5-klornaftyl.

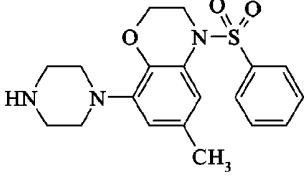
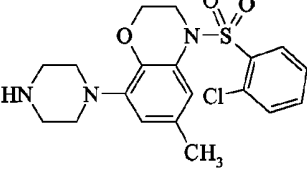
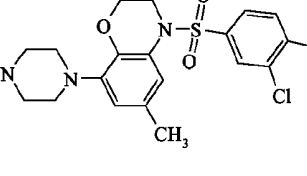
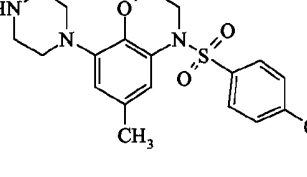
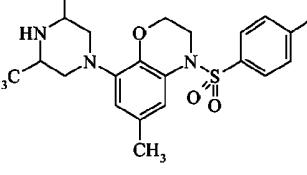
I en annen spesiell utførelsesform er R^3 fortrinnsvis fenyl eller halogen-substituert fenyl. Det er mer foretrukket at R^3 er fenyl, 2-klor-substituert fenyl eller 2-fluor-substituert fenyl.

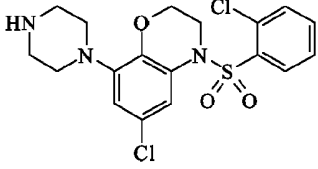
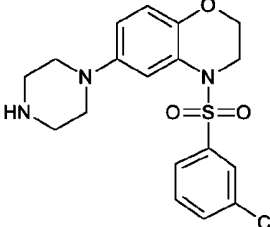
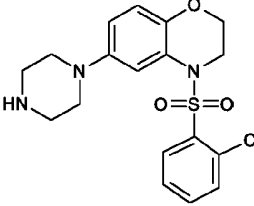
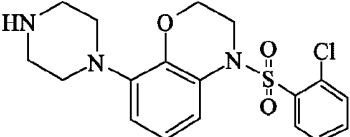
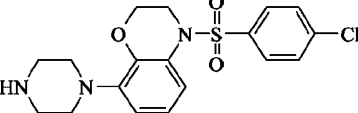
I enda en utførelsesform er R^3 heteroaryl, ; hvor heteroaryl er tienyl eventuelt substituert med halogen; imidazolyl eventuelt substituert med C_1 - C_6 -alkyl; kinolyl; isokinolyl; benzooksadiazolyl; benzotiadiazolyl; eller benzodioksinyll. Det er mer foretrukket at R^3 er kinolin-8-yl, 2-tiofenyl, 5-klortiofen-2-yl, isokinolin-5-yl, benzo[1,2,5]tiadiazol-4-yl, 1-metyl-1H-imidazol-4-yl eller benzo[1,2,5]-oksadiazol-4-yl.

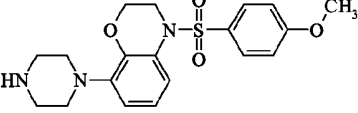
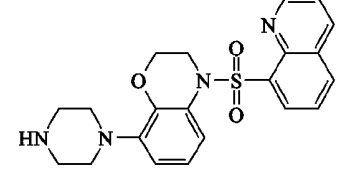
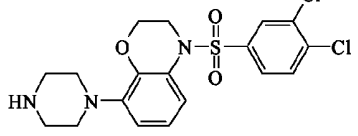
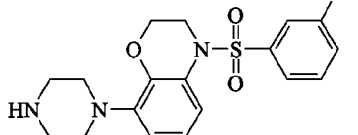
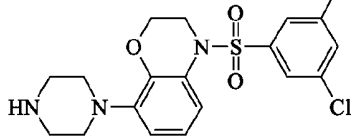
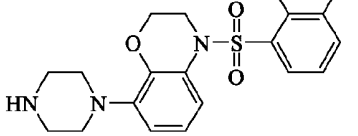
Ytterligere kombinasjoner av de foretrukne grupper beskrevet her, utgjør andre foretrukne utførelsesformer. I én spesielt foretrukket utførelsesform er for eksempel Z^1 lik N , m er 1, n er 2, p er 2, R^3 er 2-klorfenyl, Y er $-SO_2-$, R^4 er klor og R^5 , R^6 , R^7 og R^8 er hydrogen. På denne måten er det utformet en rekke foretrukne forbindelser som omfattes av foreliggende oppfinnelse.

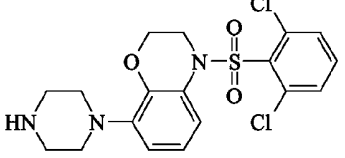
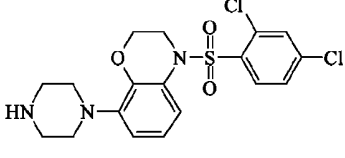
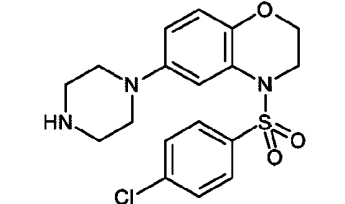
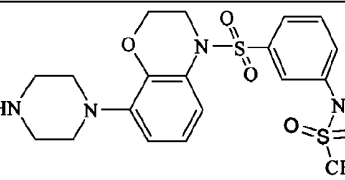
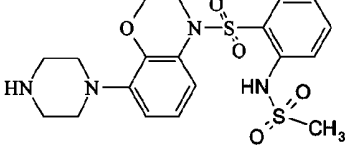
Representative forbindelser med formel I i henhold til oppfinnelsen er vist i Tabell 1 som viser de tilsvarende forsøkseksempler som er oppgitt nedenfor.

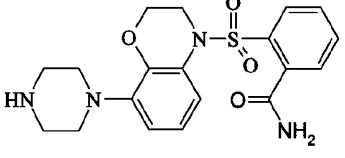
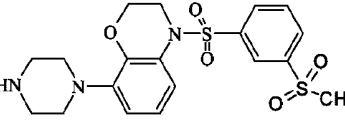
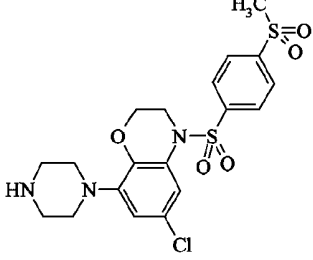
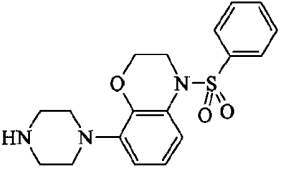
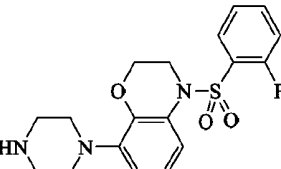
Tabell 1.

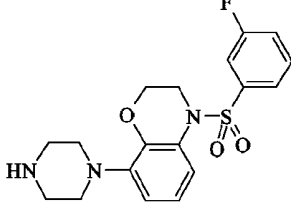
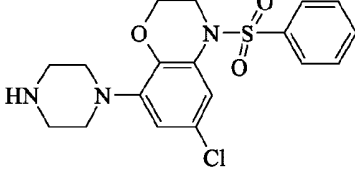
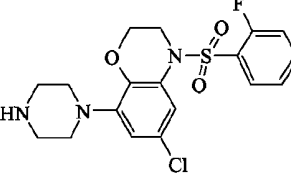
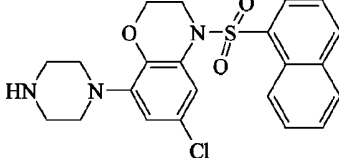
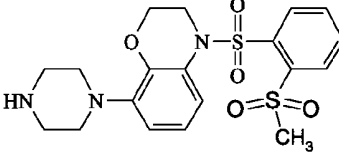
Nr.	Navn (Autonom [®])	Eksempel	Struktur
1	4-benzensulfonyl-6-metyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
2	4-(2-klor-benzensulfonyl)-6-metyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
3	4-(3,4-diklor-benzensulfonyl)-6-metyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	3	
4	4-(4-klor-benzensulfonyl)-6-metyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	3	
5	4-(4-klor-benzensulfonyl)-8-(3,5-dimetyl-piperazin-1-yl)-6-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	3	

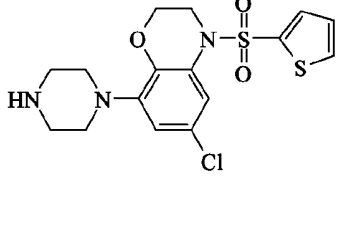
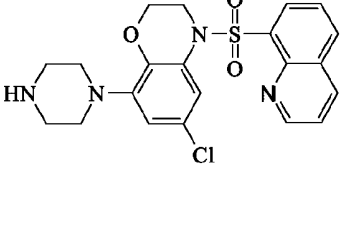
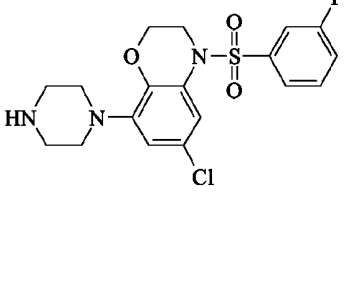
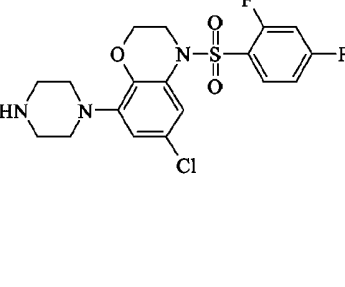
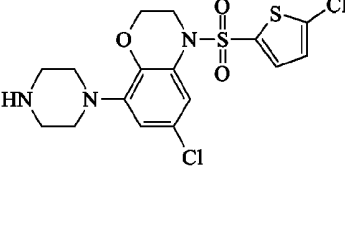
Nr.	Navn (Autonom [®])	Eksempel	Struktur
6	6-klor-4-(2-klor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	3	
7	4-(3-klor-benzensulfonyl)-6-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
8	4-(2-klor-benzensulfonyl)-6-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
9	4-(2-klor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
10	4-(4-klor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	

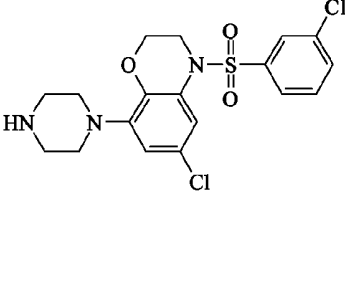
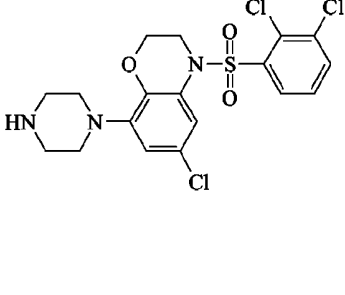
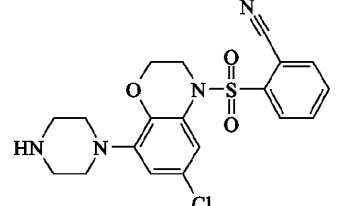
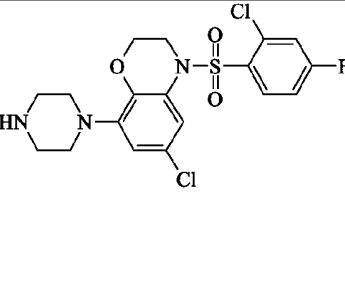
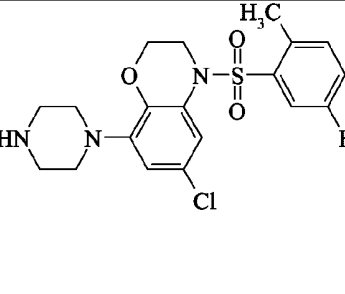
Nr.	Navn (Autonom [®])	Eksempel	Struktur
11	4-(4-metoksy-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
12	8-piperazin-1-yl-4-(kinolin-8-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
13	4-(3,4-diklor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
14	4-(3-klor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
15	4-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
16	4-(2,3-diklor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	

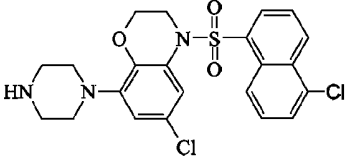
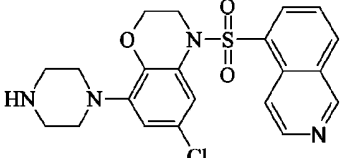
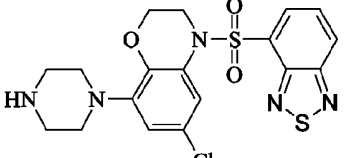
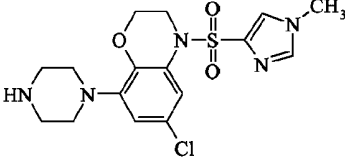
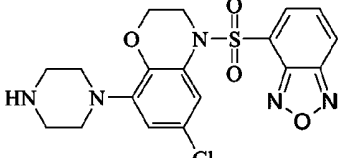
Nr.	Navn (Autonom [®])	Eksempel	Struktur
17	4-(2,6-diklor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
18	4-(2,4-diklor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
19	4-(4-klor-benzensulfonyl)-6-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
20	N-[3-(8-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-sulfonyl)-fenyl]-metansulfonamid	2	
21	N-[2-(8-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-sulfonyl)-fenyl]-metansulfonamid	2	

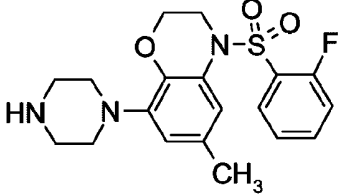
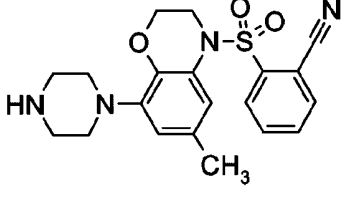
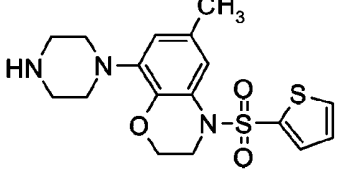
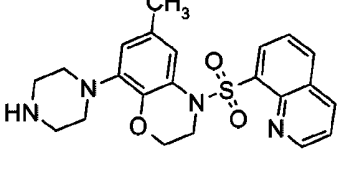
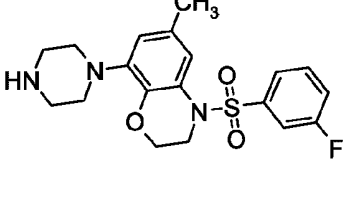
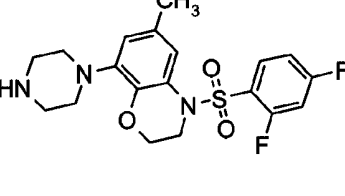
Nr.	Navn (Autonom [®])	Eksempel	Struktur
22	2-(8-piperazin-1-yl-2,3-dihydrobenzo[1,4]oksazin-4-sulfonyl)-benzamid	1	
23	4-(3-metansulfonylbenzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
24	6-klor-4-(4-metansulfonylbenzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
25	4-benzensulfonyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
26	4-(2-fluor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	

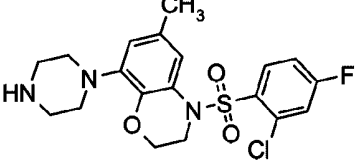
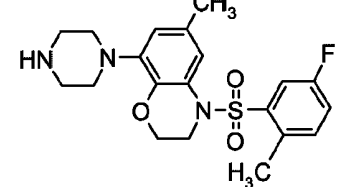
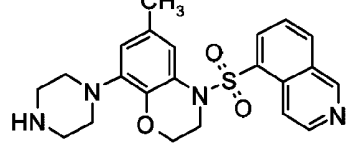
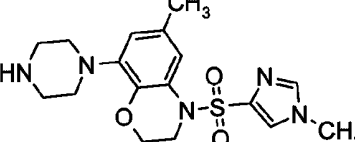
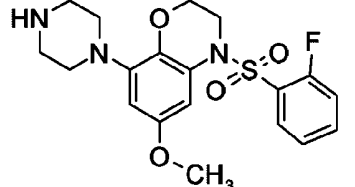
Nr.	Navn (Autonom [®])	Eksempel	Struktur
27	4-(3-fluor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
28	4-benzensulfonyl-6-klor-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	3	
29	6-klor-4-(2-fluor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	3	
30	6-klor-4-(naftalen-1-sulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	3	
31	4-(2-metansulfonyl-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	

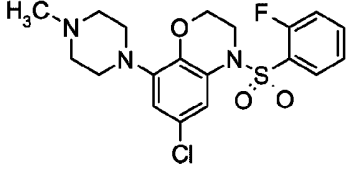
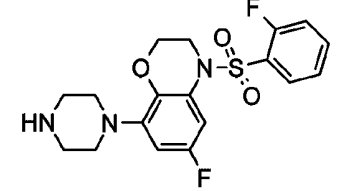
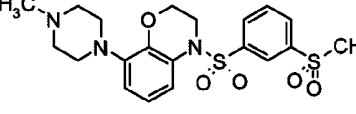
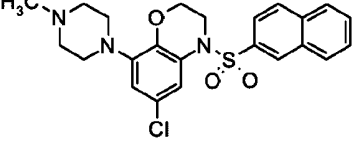
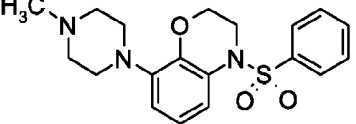
Nr.	Navn (Autonom [®])	Eksempel	Struktur
32	6-klor-8-piperazin-1-yl-4-(tiofen-2-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
33	6-klor-8-piperazin-1-yl-4-(kinolin-8-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
34	6-klor-4-(3-fluor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
35	6-klor-4-(2,4-difluor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
36	6-klor-4-(5-klor-tiofen-2-sulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	

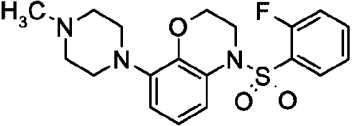
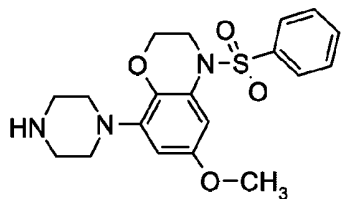
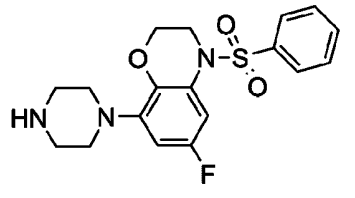
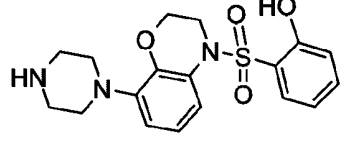
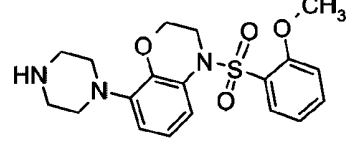
Nr.	Navn (Autonom [®])	Eksempel	Struktur
37	6-klor-4-(3-klor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	3	
38	6-klor-4-(2,3-diklorbenzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
39	2-(6-klor-8-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-sulfonyl)-benzonitril	1	
40	6-klor-4-(2-klor-4-fluorbenzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
41	6-klor-4-(5-fluor-2-metylbenzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	

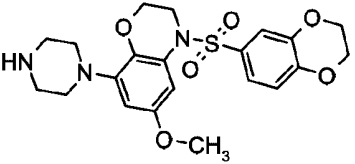
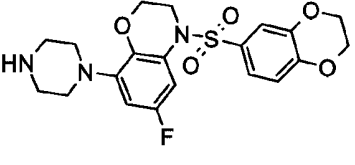
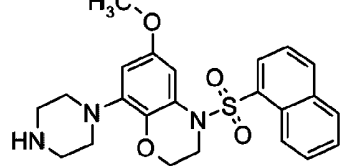
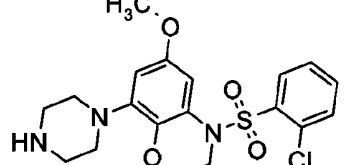
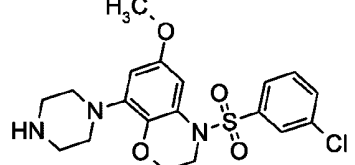
Nr.	Navn (Autonom [®])	Eksempel	Struktur
42	6-klor-4-(5-klor-naftalen-1-sulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
43	6-klor-4-(isokinolin-5-sulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
44	4-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonyl)-6-klor-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
45	6-klor-4-(1-metyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
46	4-(Benzo[1,2,5]oksadiazol-4-sulfonyl)-6-klor-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	

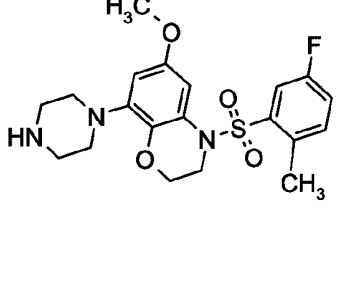
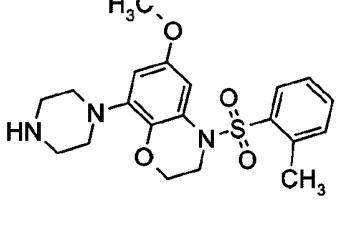
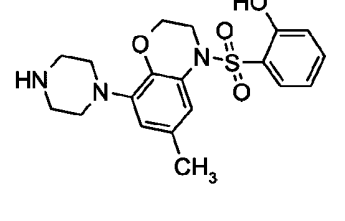
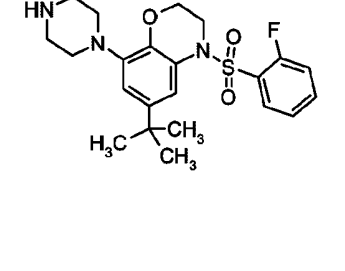
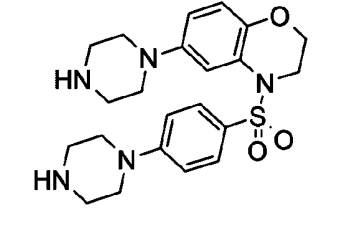
Nr.	Navn (Autonom [®])	Eksempel	Struktur
47	4-(2-fluor-benzensulfonyl)-6-metyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
48	2-(6-metyl-8-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-sulfonyl)-benzonitril	1	
49	6-metyl-8-piperazin-1-yl-4-(tiofen-2-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
50	6-metyl-8-piperazin-1-yl-4-(kinolin-8-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
51	4-(3-fluor-benzensulfonyl)-6-metyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
52	4-(2,4-difluor-benzensulfonyl)-6-metyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	

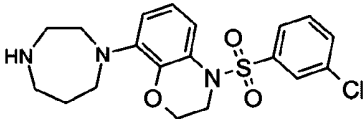
Nr.	Navn (Autonom [®])	Eksempel	Struktur
53	4-(2-klor-4-fluor-benzensulfonyl)-6-metyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
54	4-(5-fluor-2-metyl-benzensulfonyl)-6-metyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
55	4-(Isokinolin-5-sulfonyl)-6-metyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
56	6-metyl-4-(1-metyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
57	4-(2-fluor-benzensulfonyl)-6-metoksy-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	

Nr.	Navn (Autonom [®])	Eksempel	Struktur
58	6-klor-4-(2-fluor-benzensulfonyl)-8-(4-metyl-piperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
59	6-fluor-4-(2-fluor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
60	4-(3-metansulfonyl-benzensulfonyl)-8-(4-metyl-piperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
61	6-klor-8-(4-metyl-piperazin-1-yl)-4-(naftalen-2-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
62	4-benzensulfonyl-8-(4-metyl-piperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	

Nr.	Navn (Autonom [®])	Eksempel	Struktur
63	4-(2-fluor-benzensulfonyl)-8-(4-metyl-piperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
64	4-benzensulfonyl-6-metoksy-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
65	4-benzensulfonyl-6-fluor-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
66	2-(8-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-sulfonyl)-fenol	1	
67	4-(2-metoksy-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	

Nr.	Navn (Autonom [®])	Eksempel	Struktur
68	4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-sulfonyl)-6-metoksy-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
69	4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-sulfonyl)-6-fluor-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
70	6-metoksy-4-(naftalen-1-sulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
71	4-(2-klor-benzensulfonyl)-6-metoksy-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
72	4-(3-klor-benzensulfonyl)-6-metoksy-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	

Nr.	Navn (Autonom [®])	Eksempel	Struktur
73	4-(5-fluor-2-metyl-benzensulfonyl)-6-metoksy-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
74	6-metoksy-8-piperazin-1-yl-4-(toluen-2-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
75	2-(6-metyl-8-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-sulfonyl)-fenol	1	
76	6-tert-butyl-4-(2-fluor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	
77	6-piperazin-1-yl-4-(4-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	1	

Nr.	Navn (Autonom [®])	Eksempel	Struktur
78	4-(3-klor-benzensulfonyl)-8-[1,4]diazepan-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin	3	

Et annet aspekt ved foreliggende oppfinnelse tilveiebringer et preparat som omfatter en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I og en farmasøytisk akseptabel bærer.

5 Et annet aspekt ved foreliggende oppfinnelse angår anvendelse av forbindelsene over til fremstilling av medikamenter for behandling av en CNS-sykdomstilstand hos en pasient valgt blant psykoser, schizofreni, maniske depresjoner, nevrologiske lidelser, hukommelselidelser, oppmerksomhetssvikt-lidelse, Parkinsons sykdom, amyotrofisk lateralsklerose, Alzheimers sykdom og Huntingtons sykdom.

10 Enda et aspekt ved foreliggende oppfinnelse angår anvendelse av forbindelsene over til fremstilling av medikamenter for behandling av en lidelse i mage/tarm-kanalen til en pasient.

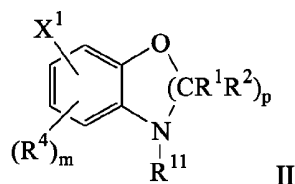
Et annet aspekt ved foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en metode for å fremstille en forbindelse med formel I.

15 Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved en rekke metoder som er vist i de illustrative syntesereaksjonsskjema som er vist og beskrevet nedenfor.

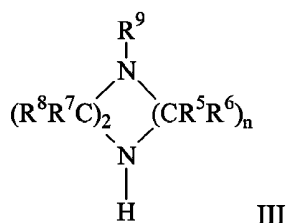
20 Utgangsmaterialene og reagensene som blir anvendt for fremstilling av disse forbindelsene, er vanligvis enten tilgjengelige fra kommersielle leverandører, så som Aldrich Chemical Co., eller blir fremstilt ved metoder som er kjent for fagfolk på området, i henhold til prosedyrer som er angitt i referanser så som *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Wiley & Sons: New York, 1991, volum 1-15; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, volum 1-5 og *Supplementals*; og *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 1991, volum 1-40. De følgende syntese-

reaksjonsskjema illustrerer bare noen av de metoder som forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan syntetiseres etter, og en fagkyndig som har satt seg inn i beskrivelsen i denne søknaden, vil forstå at det kan gjøres forskjellige modifiseringer i disse syntesereaksjonsskjemaene.

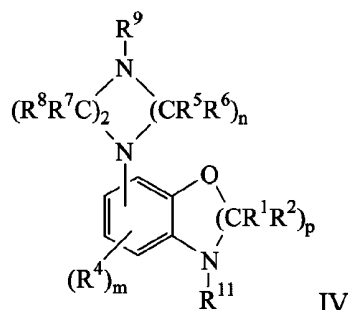
- 5 Utgangsmaterialene og mellomproduktene i syntesereaksjonsskjemaene kan isoleres og om ønskelig renses ved anvendelse av konvensjonelle metoder, inkludert filtrering, destillering, utkrystallisering, kromatografering. Slike materialer kan karakteriseres ved anvendelse av konvensjonelle metoder, som omfatter fysiske konstanter og spektraldata.
- 10 Såfremt ikke det motsatte er spesifisert, blir reaksjonene som her er beskrevet fortrinnsvis utført under en inert atmosfære, ved atmosfærisk trykk, i et reaksjonstemperaturområde fra omtrent -78 °C til ca. 150 °C, mer foretrukket fra ca. 0 °C til ca. 125 °C og mest foretrukket og mest hensiktsmessig ved omtrent rom(eller omgivelses)-temperatur, f.eks. ca. 20 °C.
- 15 I én utførelsesform blir forbindelser med formel I, hvor Z^1 er N, fremstilt ved en koblingsreaksjon mellom et arylhalogenid med formelen:



og en heterocyklylgruppe med formelen:



- 20 for å danne en heterocyklyl-substituert fenylgruppe med formelen:



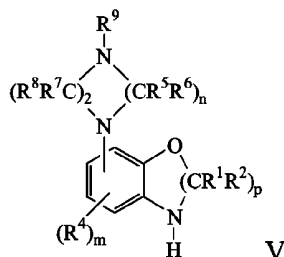
hvor R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , m , n og p er de som er definert her; X^1 er et halogenid, fortrinnsvis bromid; og R^{11} er en nitrogen-beskyttelsesgruppe eller $-Y-R^3$ (hvor Y og R^3 er de som er definert her).

5 Koblingsreaksjonen mellom en forbindelse med formlene II og III, blir typisk utført i et inert, organisk løsningsmiddel, så som toluen eller xylen, i nærvær av en koblingskatalysator. Egnede koblingskatalysatorer omfatter en blanding av en overgangsmetallkatalysator, så som en palladiumkilde (f.eks. tris(dibenzylidenacetone)palladium(0) og palladiumacetat) og en egnet fosfin-ligand, så som 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl
10 og tri-*o*-tolylfosfin. I noen tilfeller blir også en base satt til koblingsreaksjonen. Egnede baser omfatter ikke-nukleofile eller sterisk hindrede baser, så som karbonater, bikarbonater og metall-*tert*-butoksyder (f.eks. natrium-*tert*-butoksyd og kalium-*tert*-butoksyd).

Koblingsreaksjonen mellom en forbindelse med formlene II og III, krever generelt forhøyet temperatur, typisk i området fra ca. 50 °C til ca. 150 °C. Temperaturområdet for
15 koblingsreaksjonen, er fortrinnsvis fra ca. 80 °C til ca. 110 °C. Mer foretrukket ca. 95 °C. Det er imidlertid underforstått at koblingsreaksjonstemperaturen ikke er begrenset til disse områdene. Koblingsreaksjonstemperaturen kan variere betydelig avhengig av type substrat, så vel som andre faktorer, så som koblingskatalysatoren, konsentrasjonen av hver enkelt komponent o.s.v.

20 Reaksjonstiden for kobling av en forbindelse med formlene II og III, kan også variere sterkt, avhengig av en rekke faktorer, så som de som er nevnt ovenfor. Generelt er koblingsreaksjonstiden i området fra ca. 5 timer til 72 timer, fortrinnsvis fra ca. 8 timer til ca. 15 timer, hvor ca. 12 timer er en typisk koblingsreaksjonstid.

Etter koblingsreaksjonen blir beskyttelsesgruppen R^{11} i Forbindelse med formel IV, fjernet ved anvendelse av konvensjonelle avbeskyttelsesreaksjonsbetingelser, for å danne en avbeskyttet heterocyklyl-substituert fenylgruppe med formelen:



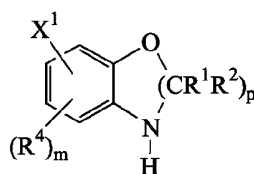
- 5 Betingelsene for avbeskyttelse av en forbindelse med formel IV, vil variere avhengig av type beskyttelsesgruppe R^{11} . Egnede avbeskyttelsesreaksjonsbetingelser er velkjente for fagfolk på området. Se for eksempel *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. utg., T.W. Greene og P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, 1999.

- 10 Den avbeskyttede heterocyklyl-substituerte fenylgruppe med formel V blir deretter koblet med en forbindelse med formelen: R^3-Y-W , hvor W er en aktiverende gruppe, for å danne forbindelsen med formel I. Egnede aktiverende grupper, W , er velkjente for fagfolk på området. Når W er en sulfonylgruppe (SO_2), omfatter typisk aktiverende grupper for eksempel halogenider, fortrinnsvis klorid.

- 15 Koblingsbetingelser for omsetning av den avbeskyttede heterocyklyl-substituerte fenylgruppe med formel V, med forbindelsen med formelen R^3-Y-W , kan omfatte en base. Egnede baser omfatter svakt nukleofile eller ikke-nukleofile baser, så som karbonater, bikarbonater, pyridin og sterisk hindret tertiært amin, og andre baser kjent for fagfolk på området.

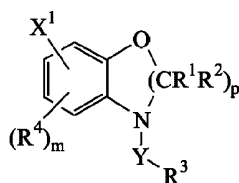
- 20 Reaksjonstemperaturen strekker seg over et vidt område, avhengig av en rekke faktorer som omfatter reaktiviteten til reagensene. Generelt er koblingsreaksjons-temperaturen i området fra $-78\text{ }^\circ\text{C}$ til romtemperatur. Fortrinnsvis fra $-78\text{ }^\circ\text{C}$ til ca. $0\text{ }^\circ\text{C}$.

Alternativt kan forbindelser med formel I fremstilles ved omsetning av et halogenert aryl med formelen:



VI

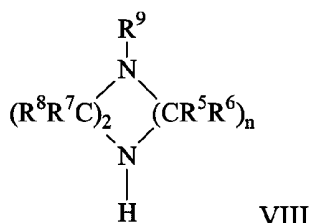
- 5 med en forbindelse med formelen: R^3-Y-W , for å danne en halogenert fenylforbindelse med formelen:



VII

- 10 Reaksjonsbetingelsene for kobling av forbindelsen med formel VI med forbindelsen med formel R^3-Y-W , ligner de som er beskrevet ovenfor for kobling av en forbindelse med formel V med samme aktiverte koblingsreagens.

Den resulterende halogenerte fenylforbindelse med formel VII blir deretter koblet med en heterocyklylforbindelse med formelen:



VIII

15

i nærvær av en koblingskatalysator, for å danne forbindelsen med formel I. Slike reaksjonsbetingelser ligner de som er beskrevet ovenfor for kobling av forbindelsen med formel II med forbindelsen med formel III.

Mer spesifikke detaljer for å danne forbindelser med formel I er beskrevet i eksempelavsnittet.

Forbindelsene over har selektiv 5-HT₆ reseptor-affinitet og er som sådan forventet å være anvendelige ved behandling av visse CNS-lidelser så som Parkinsons sykdom, Huntingtons sykdom, angst, depresjon, manisk depresjon, psykose, epilepsi, obsessive tvangslidelser, migrene, Alzheimers sykdom (bedring av kognitiv hukommelse), søvnforstyrrelser, spiseforstyrrelser så som anoreksi og bulimi, panikkanfall, oppmerksomhetssvikt-hyperaktivitet-lidelse (ADHD), oppmerksomhetssvikt-lidelse (ADD), avvenning fra medikamentmisbruk så som kokain, etanol, nikotin og benzodiazepiner, schizofreni og også lidelser relatert til ryggmargstraume og/eller hodeskade så som hydrokefali. Slike forbindelser er også forventet å være anvendelige ved behandling av visse GI(gastrointestinale)-lidelser så som funksjonell tarm-lidelse.

Farmakologien for forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse ble bestemt ved prosedyrer som er kjent innen faget. *In vitro*-metodene for å bestemme affiniteten til testforbindelser for 5-HT₆-reseptoren i radioligandbindingsforsøk og funksjonelle forsøk, er beskrevet i Eksempel 4.

Foreliggende oppfinnelse omfatter farmasøytiske preparater som omfatter minst én forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller en individuell isomer, racemisk eller ikke-racemisk blanding av isomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, sammen med minst én farmasøytisk akseptabel bærer og eventuelt andre terapeutiske og/eller profylaktiske bestanddeler.

Generelt vil forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse administreres i en terapeutisk effektiv mengde ved enhver allminnelig kjent administreringsmetode for midler som tjener til lignende nytte. Egnede doseringsområder er typisk 1-500 mg daglig, fortrinnsvis 1-100 mg daglig og mest foretrukket 1-30 mg daglig, avhengig av en rekke faktorer så som alvorlighetsgraden av sykdommen som skal behandles, pasientens alder og relative helsetilstand, styrken av forbindelsen som blir anvendt, administreringsform og -måte, indikasjonen for administreringen og den behandlende leges preferanser og erfaring. En fagkyndig innen området behandling av slike sykdommer, vil, uten uforholdsmessig eksperimentering og på bakgrunn av personlige kunnskaper og beskrivelsen i denne

søknaden, være i stand til å fastsette en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse for en gitt sykdom.

Generelt vil forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse administreres som farmasøytiske preparater, inkludert de som er egnet for oral (som omfatter bukkal og sublingual), rektal, nasal, topisk, pulmonal, vaginal eller parenteral (inkludert intramuskulær, intraarteriell, intratekal, subkutan og intravenøs) administrering eller i en form som er egnet for administrering ved inhalasjon eller insufflasjon. Den foretrukne administreringsmetode er generelt oral, ved anvendelse av et hensiktsmessig daglig doseringsregime som kan reguleres i henhold til graden av lidelsen.

En forbindelse eller forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse, sammen med én eller flere konvensjonelle adjuvanter, bærere eller fortynningsmidler, kan presenteres i form av farmasøytiske preparater og enhetsdoser. De farmasøytiske preparater og enhetsdoseformer kan bestå av konvensjonelle bestanddeler i konvensjonelle forhold, med eller uten ytterligere aktive forbindelser eller prinsipper, og enhetsdoseformene kan inneholde enhver egnet effektiv mengde av den aktive bestanddel, som er i samsvar med det tilsktede daglige doseringsområde som skal anvendes. De farmasøytiske preparater kan anvendes som faste preparater, så som tablett eller fylte kapsler, halvfaste preparater, pulvere, preparater med forlenget frigivning eller væsker så som løsninger, suspensjoner, emulsjoner, eliksirer eller fylte kapsler for oral anvendelse; eller i form av suppositorier for rektal eller vaginal administrering; eller i form av sterile injiserbare løsninger for parenteral anvendelse. Preparater som inneholder omtrent ett (1) milligram aktiv bestanddel, eller mer generelt ca. 0,01 til omtrent ett hundre (100) milligram, pr. tablett, er følgelig egnede og representative enhetsdoseformer.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres i et bredt spekter av orale administreringsdoseformer. De farmasøytiske preparater og doseformer kan omfatte en forbindelse eller forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse eller farmasøytisk akseptable salter derav, som den aktive komponent. De farmasøytisk akseptable bærere kan være enten faste eller flytende. Faste preparater omfatter pulvere, tablett, piller, kapsler, pulverkapsler av gelatinisert stivelse ("cachets"), suppositorier og dispergerbare granuler. En fast bærer kan være én eller flere substanser som også kan tjene som fortynningsmidler, smaksgivende midler, solubiliseringmidler, glattemidler,

suspenderingsmidler, bindemidler, konserveringsmidler, tablettedesintegrasjonsmidler eller et innkapslingsmateriale. I pulvere er bæreren generelt et findelt, fast stoff som er i blanding med den findelte, aktive komponent. I tabletter blir den aktive komponent generelt blandet med bæreren som har den nødvendige bindingskapasitet, i egnede forhold og blir sammenpreset til den ønskede form og størrelse. Pulverne og tablettene inneholder fortrinnsvis fra omtrent én (1) til omtrent sytti (70) prosent av den aktive forbindelse. Egnede bærere omfatter magnesiumkarbonat, magnesiumstearat, talkum, sukker, laktose, pektin, dekstrin, stivelse, gelatin, tragant, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, en lavt smeltende voks, kakaosmør. Betegnelsen "preparat" er ment å omfatte formuleringen av den aktive forbindelse med innkapslingsmateriale som bærer, hvilket gir en kapsel hvor den aktive komponent, med eller uten bærere, er omgitt av en bærer som er i forbindelse med den. På tilsvarende måte er pulverkapsler av gelatinisert stivelse ("cachets") og sugetabletter også inkludert. Tabletter, pulvere, kapsler, piller, pulverkapsler av gelatinisert stivelse ("cachets") og sugetabletter kan være faste former egnet for oral administrering.

Andre former som er egnet for oral administrering av preparater i flytende form som omfatter emulsjoner, siruper, eliksirer, vandige løsninger, vandige suspensjoner eller faste preparater som skal omdannes til flytende preparater umiddelbart før bruk. Emulsjoner kan fremstilles i løsninger, for eksempel i vandige propylenglykol-løsninger eller kan inneholde emulgeringsmidler, for eksempel lecitin, sorbitan-monooleat eller akasiegummi. Vandige løsninger kan fremstilles ved å oppløse den aktive komponent i vann og tilsette egnede fargestoffer, smaksgivende midler, stabiliseringsmidler og fortykningsmidler. Vandige suspensjoner kan fremstilles ved å dispergere den findelte, aktive komponent i vann med viskøst materiale, så som naturlige eller kunstige gummier, harpikser, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose og andre velkjente suspenderingsmidler. Faste preparater omfatter løsninger, suspensjoner og emulsjoner og kan i tillegg til den aktive komponent, inneholde fargestoffer, smaksgivende midler, stabiliseringsmidler, buffere, kunstige og naturlige søtningsstoffer, dispergeringsmidler, fortykningsmidler, solubiliseringsmidler.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres for parenteral administrering (f.eks. ved injeksjon, for eksempel bolusinjeksjon eller kontinuerlig infusjon) og kan presenteres i enhetsdoseform i ampuller, forhåndsfylte sprøyter,

småvolum-infusjonsbeholdere eller i flerdosebeholdere med tilsatt konserveringsmiddel. Preparatene kan være i form av suspensjoner, løsninger eller emulsjoner i oljeaktige eller vandige konstituent, for eksempel løsninger i vandig polyetylenglykol. Eksempler på oljeaktige eller ikke-vandige bærere, fortynningsmidler, løsningsmidler eller konstituent, 5 omfatter propylenglykol, polyetylenglykol, vegetabiliske oljer (f.eks. olivenolje) og injiserbare organiske estere (f.eks. etyloleat), og kan inneholde formuleringsmidler så som konserverings-, fukte-, emulgerings- eller suspenderingsmidler, stabiliserings- og/eller dispergeringsmidler. Alternativt kan den aktive bestanddel være i pulverform, oppnådd ved aseptisk isolering av sterilt, fast stoff eller ved lyofilisering fra løsning for rekonstituering 10 før anvendelse med en egnet konstituent, f.eks. sterilt, pyrogenfritt vann.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres for topisk administrering til epidermis som salver, kremer eller lotions, eller som et transdermalt plaster. Salver og kremer kan for eksempel formuleres med en vandig eller oljeaktig base med tilsetning av egnede fortyknings- og/eller geldanningsmidler. Lotions kan formuleres 15 med en vandig eller oljeaktig base og vil generelt også inneholde ett eller flere emulgeringsmidler, stabiliseringsmidler, dispergeringsmidler, suspenderingsmidler, fortykningsmidler eller fargestoffer. Preparater som er egnet for topisk administrering i munnen, omfatter sugetabletter som omfatter aktive midler i en smaksatt base, vanligvis sukrose og akasiegummi eller tragant; pastiller som omfatter den aktive bestanddel i en 20 inert base så som gelatin og glycerin eller sukrose og akasiegummi; og munnvann som omfatter den aktive bestanddel i en egnet flytende bærer.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres for administrering som suppositorier. En lavtsmeltende voks, så som en blanding av fettsyreglycider eller kakaosmør, blir først smeltet og den aktive komponent blir homogent dispergert for 25 eksempel ved omrøring. Den smeltede homogene blanding blir deretter hellet i støpeformer av hensiktsmessig størrelse, og får avkjøles og stivne.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres for vaginal administrering. Pessarer, tamponger, kremer, geler, pastaer, skum- eller spray-preparater som i tillegg til den aktive bestanddel inneholder bærere som innen faget er kjent for å 30 være egnede.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres for nasal administrering. Løsningene eller suspensjonene blir applisert direkte til nesehulen ved konvensjonelle metoder, for eksempel med en dråpeteller, pipette eller spray. Preparatene kan gis i en enhets- eller flerdoseform. I det sistnevnte tilfellet, med en dråpeteller eller
5 pipette, kan dette oppnås ved at pasienten administrerer et passende, forutbestemt volum av løsningen eller suspensjonen. I tilfellet med en spray kan dette oppnås for eksempel ved hjelp av en dosert forstøvningspumpe.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres for aerosol-administrering, spesielt til luftveiene, inkludert intranasal administrering. Forbindelsen vil
10 generelt ha en liten partikkelstørrelse i for eksempel størrelsesområdet fem (5) mikron eller mindre. En slik partikkelstørrelse kan oppnås ved metoder som er kjente innen faget, for eksempel ved mikronisering. Den aktive bestanddel blir presentert i en pakning trykksatt med et egnet drivmiddel så som et klorfluorkarbon (CFC), for eksempel diklordi-
fluormetan, triklorfluormetan eller diklortetrafluoretan eller karbondioksyd, eller annen
15 egnet gass. Det er hensiktsmessig at aerosolen også inneholder et overflateaktivt middel så som lecitin. Dosen av medikament kan kontrolleres med en doseringsventil. Alternativt kan de aktive bestanddeler gis i en form av et tørt pulver, for eksempel en pulverblanding av forbindelsen i en egnet pulverbase så som laktose, stivelse, stivelsederivater så som hydroksypropylmetylcellulose og polyvinylpyrrolidin (PVP). Pulverbæreren vil danne en
20 gel i nesehulen. Pulverpreparatet kan presenteres i enhetsdoseform, for eksempel i kapsler eller patroner av f.eks. gelatin, eller i blisterpakninger, hvorfra pulveret kan administreres ved hjelp av en inhalator.

Når det er ønskelig kan preparatene fremstilles med et enterisk overtrekk som er tilpasset forlenget eller kontrollert frigivning av den aktive bestanddel. Forbindelsene
25 ifølge foreliggende oppfinnelse kan for eksempel formuleres i transdermale eller subkutane medikament-avleveringsanordninger. Disse avleveringssystemene er fordelaktige når forlenget frigivning av forbindelsen er nødvendig og når pasientens etterlevelse med et behandlingsregime er viktig. Forbindelser i transdermale avleveringssystemer er ofte bundet til en hudklebende, fast bærer. Den aktuelle forbindelsen kan også kombineres med
30 en penetreringsforbedrer, f.eks. Azon (1-dodecylazacykloheptan-2-on). Leveringssystemer med forlenget frigivning blir innsatt subkutan i det subdermale lag ved kirurgi eller

injeksjon. De subdermale implantater innkapsler forbindelsen i en lipidopløselig membran, f.eks. silikongummi eller en bionedbrytbar polymer, f.eks. polymelkesyre.

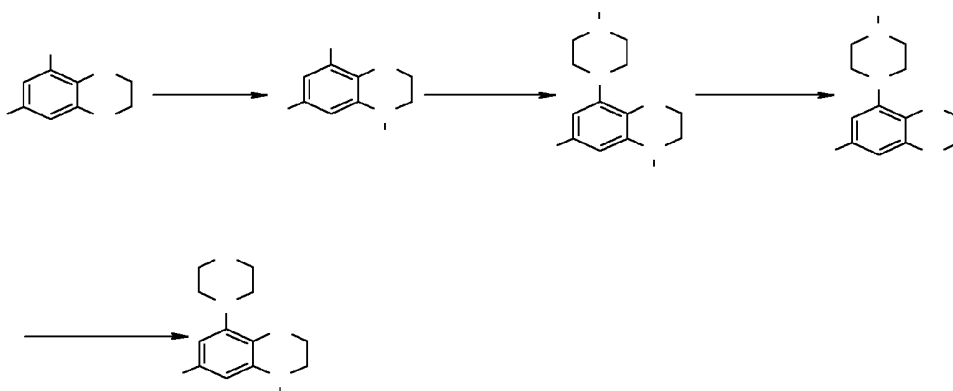
De farmasøytiske preparatene foreligger fortrinnsvis i enhetsdoseformer. I en slik form blir preparatet oppdelt i enhetsdoser som inneholder passende mengder av den aktive komponent. Enhetsdoseformen kan være et pakket preparat, hvor pakningen inneholder separate mengder av preparatet, så som pakkede tabletter, kapsler og pulvere i medisin-
5 glass eller ampuller. Også selve enhetsdoseformen kan være en kapsel, tablett, pulverkapsel av gelatinisert stivelse ("cachet") eller sugetablett, eller den kan være et passende antall av hvilke som helst av disse, i pakket form.

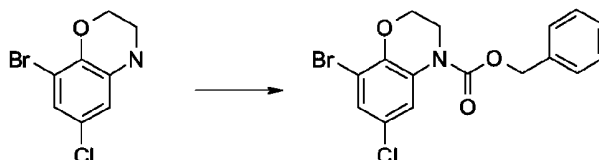
10 Andre egnede farmasøytiske bærere og deres formuleringer, er beskrevet i *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1995*, redigert av E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19. utg, Easton, Pennsylvania. Representative farmasøytiske preparater som inneholder en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse, er beskrevet i eksempel 6-12.

15 EKSEMPLER

Eksempel 1

Dette eksemplet illustrerer en metode for fremstilling av forbindelser med formel I, ved anvendelse av synteseskjemaet som er beskrevet nedenfor:



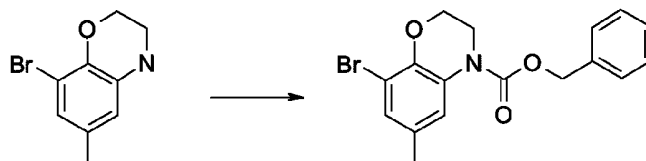
Trinn 1

Metode A: Syntese av 8-brom-6-klor-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-karboksytsyre-benzylester

- 5 Benzylklorformiat (1,877 g, 0,011 mol) ble satt dråpevis til en løsning av 8-brom-6-klor-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin (2,85 g, 0,01 mol) i en 1:1 blanding av etylacetat (30 ml) og 10% vandig natriumhydroksyd (30 ml). Etter 3 timer ved omgivelsestemperatur ble lagene separert, og den organiske fasen ble vasket med vann (2 x 50 ml), mettet, vandig natriumbikarbonat (50 ml), tørket (K₂CO₃) og inndampet under vakuum, og residuet ble
- 10 renset ved kolonnekromatografi på silikagel (under eluering med heksan-etylacetat; 7:3,volum/volum), hvilket ga 8-brom-6-klor-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-karboksytsyre-benzylester som en olje (3,47 g, 98%). En prøve ble omkrystallisert fra etanol-vann. MS: MH⁺ 383. Sm.p. 95,0-97,7 °C.

På tilsvarende måte ble følgende fremstilt:

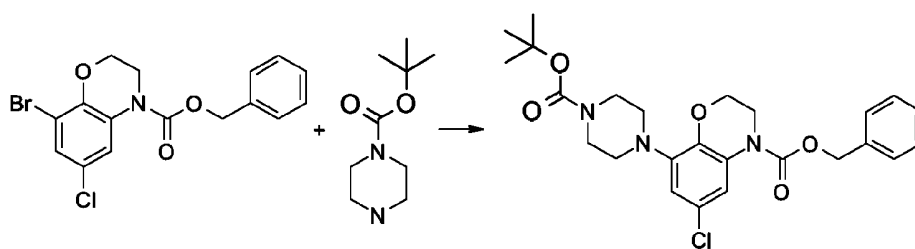
- 15 8-brom-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-karboksytsyre-benzylester (81%);
- 8-brom-6-metoksy-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-karboksytsyre-benzylester;
- 8-brom-6-fluor-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-karboksytsyre-benzylester; og
- 8-brom-6-*tert*-butyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-karboksytsyre-benzylester.



Metode B: Syntese av 8-brom-6-metyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-karboksylysyre-benzylester

En løsning av benzylklorformiat (1,32 g, 0,008 mol) i diklormetan (20 ml) ble under nitrogen satt dråpevis til en iskald løsning av 8-brom-6-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin (1,78 g, 0,007 mol) og pyridin (1,06 g, 0,013 mol) i diklormetan (40 ml). Etter 1 time ved omgivelsestemperatur ble en 10% vandig HCl-løsning tilsatt. Lagene ble separert og den organiske fasen ble vasket med vann (50 ml x 2), tørket (Na₂SO₄) og inndampet, hvilket ga 8-brom-6-metyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-karboksylysyre-benzylester som en fargeløs olje (2,34 g, 96%) som ble anvendt i trinn 2 uten rensing.

10 Trinn 2



Syntese av 8-(4-tert-butoksykarbonyl-piperazin-1-yl)-6-klor-2,3-dihydro-benzo[1,4]-oksazin-4-karboksylysyre

Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (21,5 mg, 0,024 mmol, 2 mol % Pd), (±)-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl (36,4 mg, 0,059 mmol, 5 mol %) og natrium-*tert*-butoksyd (159 mg, 1,65 mmol) ble hatt i en tre-halset kolbe og spylt med nitrogen. En løsning av 8-brom-6-klor-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-karboksylysyre-benzylester (450 mmg, 1,18 mmol) og piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester (263 mg, 1,41 mmol) i toluen (2 ml) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til 95 °C og omrørt i 12 timer.

20 Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, tatt opp i etylacetat, filtrert gjennom celite og inndampet. Det rå materialet ble rensert ved flashkromatografi på silikagel (under eluering med heksan-etylacetat; 7:3, volum/volum), hvilket ga 8-(4-*tert*-butoksykarbonyl-piperazin-1-yl)-6-klor-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-karboksylysyre-benzylester som en fargeløs olje (275 mg, 48%). MS: MH⁺ = 488.

Ved anvendelse av det hensiktsmessig substituerte metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin ble de følgende forbindelser fremstilt på tilsvarende måte:

8-(4-*tert*-butoksykarbonyl-piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-karboksylysyre-benzylester (66%);

5 8-(4-*tert*-butoksykarbonyl-piperazin-1-yl)-6-metyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-karboksylysyre-benzylester (58%);

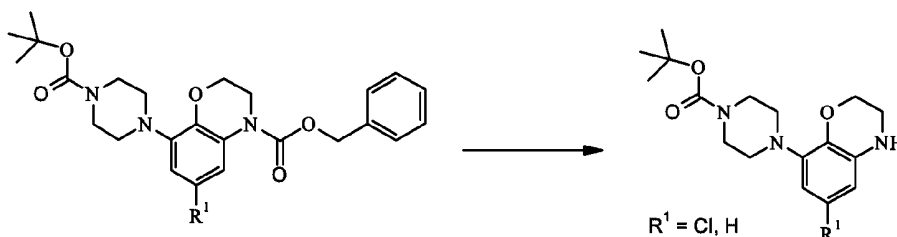
8-(4-*tert*-butoksykarbonyl-piperazin-1-yl)-6-metoksy-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-karboksylysyre-benzylester;

8-(4-*tert*-butoksykarbonyl-piperazin-1-yl)-6-fluor-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-karboksylysyre-benzylester; og

8-(4-*tert*-butoksykarbonyl-piperazin-1-yl)-6-*tert*-butyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-karboksylysyre-benzylester.

På tilsvarende måte, men ved å erstatte 8-brom-6-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin i trinn 1 med 6-brom-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, ble 6-(4-*tert*-butoksykarbonyl-piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-karboksylysyre-benzylester fremstilt.

Trinn 3



20 *Metode A: Syntese av 4-(6-klor-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester ($R_1 = \text{Cl}$)*

En løsning av 8-(4-*tert*-butoksykarbonyl-piperazin-1-yl)-6-klor-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-karboksylysyre-benzylester (870 mg, 1,79 mmol) i etanol (10 ml) ble ved atmosfærisk trykk hydrogenert over 10% Pd/C (75 mg) i 0,5 time. Katalysatoren ble

fjernet ved filtrering og filtratet ble inndampet. Det rå materialet ble rensset ved flash-kromatografi på silikagel (under eluering med heksan-etylacetat; 1:1, volum/volum), hvilket ga 4-(6-klor-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester som et hvitt skum (450 mg, 71%). MS: $MH^+ = 354$.

5 På tilsvarende måte ble de følgende forbindelser fremstilt:

4-(3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester (95%). MS: $MH^+ = 320$.

4-(6-metyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester (95%). MS: $MH^+ = 334$.

10 4-(3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin-6-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester.

Metode B: Syntese av 4-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-tert-butylester ($R_1 = H$)

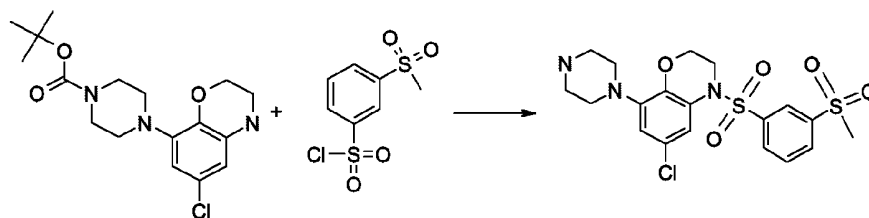
En løsning av 8-(4-*tert*-butoksykarbonyl-piperazin-1-yl)-6-klor-2,3-dihydro-
15 benzo[1,4]oksazin-4-karboksylysyre-benzylester (640 mg, 1,32 mmol) i etanol (10 ml) ble hydrogenert ved 50 psi, i nærvær av palladium på karbon i 12 timer. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering og filtratet ble inndampet, hvilket ga 4-(3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]-oksazin-8-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester som et lysegult, fast stoff (350 mg, 84%). MS: $MH^+ = 320$.

20 På tilsvarende måte ble følgende fremstilt:

4-(6-metoksy-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester;

4-(6-fluor-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester; og

25 4-(6-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester.

Trinn 4

Syntese av 6-klor-4-(3-metansulfonyl-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin

5 3-metansulfonyl-benzensulfonylchlorid (80 mg, 0,314 mmol) ble under nitrogen satt i små porsjoner til en iskald løsning av 4-(6-klor-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester (101 mg, 0,285 mmol) og pyridin (50 mg, 0,628 mmol) i diklormetan (2 ml). Etter 1,5 timer ved omgivelsestemperatur ble vann tilsatt. Lagene ble separert og den organiske fasen ble vasket med en mett, vandig løsning av natriumbikarbonat (20 ml), tørket (Na₂SO₄) og inndampet, hvilket ga 4-[6-klor-4-(3-metansulfonyl-benzensulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-8-yl]-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester som en olje (150 mg, 91%).

15 Det rå materialet ble oppløst i etanol (1 ml) og behandlet med en løsning av 10% hydrogenklorid i etanol (1 ml). Blandingen ble oppvarmet på et dampbad i 15 minutter. Hvite krystaller ble utfelt etter avkjøling til omgivelsestemperatur. Det faste stoffet ble oppsamlet og vasket med kald etanol. Tørking under vakuum ga 6-klor-4-(3-metansulfonyl-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, hydrokloridsalt som et hvitt pulver (130 mg, 95%). MS: MH⁺ = 472. Sm.p. 147,2-153 °C.

20 På samme måte, men ved å erstatte 3-metylsulfonyl-benzensulfonylchlorid med de hensiktsmessige arylsulfonylchlorider, fulgt av avbeskyttelse ved anvendelse av trifluoreddiksyre, ble de følgende forbindelser fremstilt:

6-klor-4-(3-fluor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt. MS: MH⁺ = 412.

25 6-klor-4-(2,4-difluor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt. MS: MH⁺ = 430.

- 6-klor-4-(2,3-diklor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt. MS: $MH^+ = 463$.
- 6-klor-4-(2-klor-4-fluor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt. MS: $MH^+ = 447$.
- 5 6-klor-4-(5-fluor-2-metyl-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt. MS: $MH^+ = 447$.
- 6-klor-4-(5-klor-naftalen-1-sulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt. MS: $MH^+ = 479$.
- 6-klor-8-piperazin-1-yl-4-(kinolin-8-sulfonyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt. MS: $MH^+ = 445$
- 10 6-klor-4-(isokinolin-5-sulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt. MS: $MH^+ = 445$
- 2-(6-klor-8-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-sulfonyl)-benzonitril, trifluoreddiksyresalt. MS: $MH^+ = 419$.
- 15 6-klor-8-piperazin-1-yl-4-(tiofen-2-sulfonyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt.
- 4-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonyl)-6-klor-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt. MS: $MH^+ = 452$.
- 6-klor-4-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-sulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt. MS: $MH^+ = 398$.
- 20 6-klor-4-(5-klor-tiofen-2-sulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt. MS: $MH^+ = 435$.
- 4-(Benzo[1,2,5]oksadiazol-4-sulfonyl)-6-klor-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt. MS: $MH^+ = 436$.
- 25 6-klor-4-(4-metansulfonyl-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt.

På tilsvarende måte, men ved å erstatte piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester i trinn 2 med N-metyl-piperazin og ved anvendelse av det hensiktsmessige aryl- eller heteroaryl-klorid i trinn 4, fulgt av avbeskyttelse med HCl, ble følgende fremstilt:

6-klor-8-(4-metyl-piperazin-1-yl)-4-(naftalen-2-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, hydrokloridsalt. MS: $MH^+ = 457$.

6-klor-4-(2-fluor-benzensulfonyl)-8-(4-metyl-piperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, hydrokloridsalt. MS: $MH^+ = 425$.

6-klor-4-(2-fluor-benzensulfonyl)-8-(4-metyl-piperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin ble også fremstilt ved omsetning av 6-klor-4-(2-fluor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin med formaldehyd, under vandige betingelser i nærvær av $NaBH(OAc)_3$. På lignende måte ble også 6-klor-8-(4-metyl-piperazin-1-yl)-4-(naftalen-2-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin fremstilt ved omsetning av 6-klor-4-(naftalen-1-sulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin med vandig formaldehyd og $NaBH(OAc)_3$.

På tilsvarende måte, men ved å erstatte 4-(6-klor-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester med 4-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester og ved å erstatte 3-metylsulfonyl-benzensulfonylklorid med de hensiktsmessige aryl- eller heteroarylsulfonylklorider, fulgt av avbeskyttelse ved anvendelse av trifluoreddiksyre eller varm hydrogenklorid i etanol, ble de følgende forbindelser fremstilt:

4-(4-klor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt. MS: $MH^+ = 390$.

4-(3-klor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt. MS: $MH^+ = 390$.

4-(3,4-diklor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt. MS: $MH^+ = 429$.

4-(2,3-diklor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt. MS: $MH^+ = 429$.

- 4-(2,6-diklor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt. MS: MH^+ = 429.
- 4-(2,4-diklor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt. MS: MH^+ = 429.
- 5 4-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt. MS: MH^+ = 429.
- 4-(4-metoksy-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt. MS: MH^+ = 429.
- 8-piperazin-1-yl-4-(kinolin-8-sulfonyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt. MS: MH^+ = 411.
- 10 4-benzensulfonyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, hydrokloridsalt som et hvitt pulver. MS: MH^+ = 360. Sm.p. 235,8-239,5 °C.
- 4-(2-klor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, hydrokloridsalt som hvitt pulver. MS: MH^+ = 390. Sm.p. 246,9-248,8 °C.
- 15 4-(3-fluor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, hydrokloridsalt som et hvitt pulver. MS: MH^+ = 378. Sm.p. 186,6-187,9 °C.
- 4-(2-fluor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, hydrokloridsalt som et hvitt pulver. MS: MH^+ = 378. Sm.p. 258,7-259,4 °C.
- 4-(3-metansulfonyl-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, hydrokloridsalt som et hvitt pulver. MS: MH^+ = 438. Sm.p. 193,9-203,8 °C.
- 20 4-(2-metansulfonyl-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, hydrokloridsalt som et hvitt pulver. MS: MH^+ = 438. Sm.p. 168,7-171,9 °C.
- 4-(2,3-diklor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, hydrokloridsalt som et hvitt pulver. MS: MH^+ = 429. Sm.p. 266,9-271,9 °C.
- 25 2-(8-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-sulfonyl)-fenol, hydrokloridsalt. MS: MH^+ 374.

4-(2-metoksy-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, hydrokloridsalt. MS: MH⁺ 388.

6-piperazin-1-yl-4-(4-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, hydrokloridsalt. MS: MH⁺ 443.

5 2-(8-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-sulfonyl)-benzamid.

På tilsvarende måte, men ved å erstatte 8-brom-6-klor-2,3-dihydro-benzo[1,4]-oksazin-4-karboksylysyre-benzylester og piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester i trinn 2 med henholdsvis 8-brom-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-karboksylysyre-benzylester og metylpiperazin, og deretter ved anvendelse av det hensiktsmessige arylsulfonylchlorid i trinn 4, fulgt av avbeskyttelse, ble de følgende forbindelser fremstilt:

4-(3-metansulfonyl-benzensulfonyl)-8-(4-metyl-piperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, hydrokloridsalt. MS: MH⁺ 451.

4-benzensulfonyl-8-(4-metyl-piperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, hydrokloridsalt. MS: MH⁺ 372.

15 4-(2-fluor-benzensulfonyl)-8-(4-metyl-piperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, hydrokloridsalt. MS: MH⁺ 390.

På tilsvarende måte, men ved å erstatte 4-(6-klor-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]-oksazin-8-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester med 4-(6-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester og ved å erstatte 20 3-metylsulfonyl-benzensulfonylchlorid med de hensiktsmessige aryl- eller heteroaryl-sulfonylchlorider, fulgt av avbeskyttelse ved anvendelse av trifluoreddiksyre eller varm hydrogenklorid i etanol, ble de følgende forbindelser fremstilt:

4-(2-fluor-benzensulfonyl)-6-metyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt, MS: MH⁺ 390.

25 2-(6-metyl-8-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-sulfonyl)-benzonitril, trifluoreddiksyresalt, MS: MH⁺ 397.

- 6-metyl-8-piperazin-1-yl-4-(tiofen-2-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt, MS: MH⁺ 379.
- 6-metyl-8-piperazin-1-yl-4-(kinolin-8-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt, MS: MH⁺ 424.
- 5 4-(3-fluor-benzensulfonyl)-6-metyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt, MS: MH⁺ 390.
- 4-(2,4-difluor-benzensulfonyl)-6-metyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]-oksazin, trifluoreddiksyresalt, MS: MH⁺ 408.
- 4-(2-klor-4-fluor-benzensulfonyl)-6-metyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]-oksazin, trifluoreddiksyresalt, MS: MH⁺ 425.
- 10 4-(5-fluor-2-metyl-benzensulfonyl)-6-metyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]-oksazin, trifluoreddiksyresalt, MS: MH⁺ 404.
- 4-(Isokinolin-5-sulfonyl)-6-metyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt, MS: MH⁺ 424.
- 15 6-metyl-4-(1-metyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt, MS: MH⁺ 376.
- 4-benzensulfonyl-6-metyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt.
- 4-(2-klor-benzensulfonyl)-6-metyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt.
- 20 2-(6-metyl-8-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-sulfonyl)-fenol, trifluoreddiksyresalt.

På tilsvarende måte, men ved å erstatte 4-(6-klor-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]-oksazin-8-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester med 4-(6-metoksy-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester, og ved å erstatte 3-metylsulfonyl-benzensulfonylchlorid med de hensiktsmessige aryl- eller heteroaryl-

25

sulfonylchlorider, fulgt av avbeskyttelse ved anvendelse av trifluoreddiksyre eller varm hydrogenklorid i etanol, ble de følgende forbindelser fremstilt:

4-(2-fluor-benzensulfonyl)-6-metoksy-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, hydrokloridsalt, MS: MH^+ 406.

5 4-benzensulfonyl-6-metoksy-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, hydrokloridsalt, MS: MH^+ 388.

4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-sulfonyl)-6-metoksy-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, hydrokloridsalt, MS: MH^+ 447.

10 6-metoksy-4-(naftalen-1-sulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt, MS: MH^+ 439.

4-(2-klor-benzensulfonyl)-6-metoksy-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt, MS: MH^+ 423.

4-(3-klor-benzensulfonyl)-6-metoksy-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt, MS: MH^+ 423.

15 4-(5-fluor-2-metyl-benzensulfonyl)-6-metoksy-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]-oksazin, trifluoreddiksyresalt, MS: MH^+ 420.

6-metoksy-8-piperazin-1-yl-4-(toluen-2-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, trifluoreddiksyresalt, MS: MH^+ 402.

På tilsvarende måte, men ved å erstatte 4-(6-klor-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]-oksazin-8-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester med 4-(6-fluor-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester, og ved å erstatte 3-metylsulfonyl-benzensulfonylchlorid med de hensiktsmessige aryl- eller heteroaryl-sulfonylchlorider, fulgt av avbeskyttelse ved anvendelse av trifluoreddiksyre eller varm hydrogenklorid i etanol, ble de følgende forbindelser fremstilt:

25 6-fluor-4-(2-fluor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, hydrokloridsalt, MS: MH^+ 394.

4-benzensulfonyl-6-fluor-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin,
hydrokloridsalt, MS: MH^+ 376.

4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-sulfonyl)-6-fluor-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-
benzo[1,4]oksazin, hydrokloridsalt, MS: MH^+ 434.

5 På tilsvarende måte, men ved å erstatte 4-(6-klor-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]-
oksazin-8-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester med 4-(6-*tert*-butyl-3,4-dihydro-
2H-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester, og ved å erstatte
3-metylsulfonyl-benzensulfonylchlorid med de hensiktsmessige aryl- eller heteroaryl-
sulfonylchlorider, fulgt av avbeskyttelse ved anvendelse av trifluoreddiksyre eller varm
10 hydrogenklorid i etanol, ble følgende fremstilt:

6-*tert*-butyl-4-(2-fluor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]-
oksazin, hydrokloridsalt, MS: MH^+ 433.

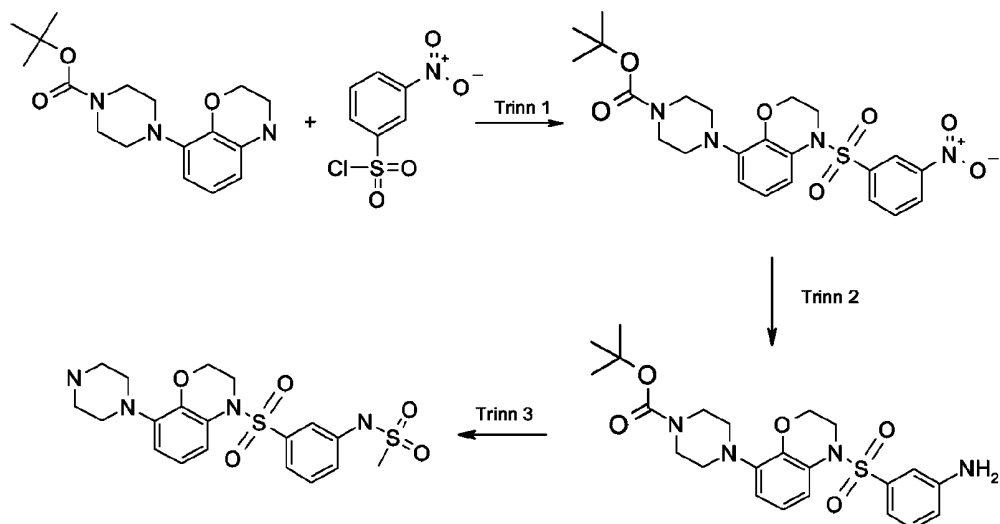
På tilsvarende måte, men ved å erstatte 4-(6-klor-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]-
oksazin-8-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester med 4-(3,4-dihydro-2H-
15 benzo[1,4]oksazin-6-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester, og ved å erstatte
3-metylsulfonyl-benzensulfonylchlorid med de hensiktsmessige arylsulfonylchlorider, ble
følgende fremstilt:

4-(3-klor-benzensulfonyl)-6-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin,
hydrokloridsalt, Sm.p. : 192,3 - 201,0°C, MS: MH^+ = 390.

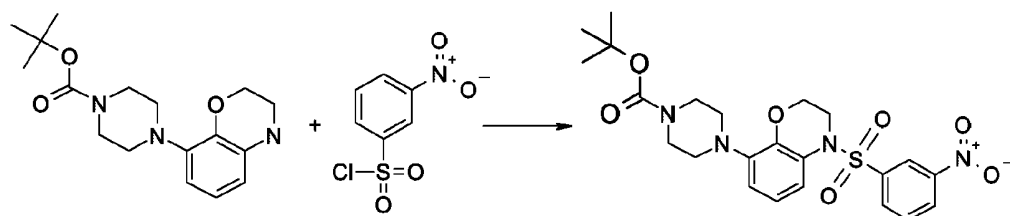
20 4-(2-klor-benzensulfonyl)-6-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin,
hydrokloridsalt, Sm.p.: 180,1 - 186,1°C, MS: MH^+ = 390.

4-(4-klor-benzensulfonyl)-6-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin,
hydrokloridsalt, MS: MH^+ = 390.

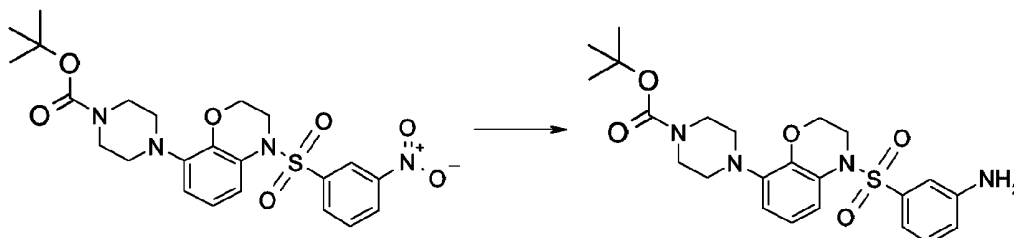
6-piperazin-1-yl-4-(4-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin,
25 hydrokloridsalt, MS: MH^+ = 440.

Eksempel 2

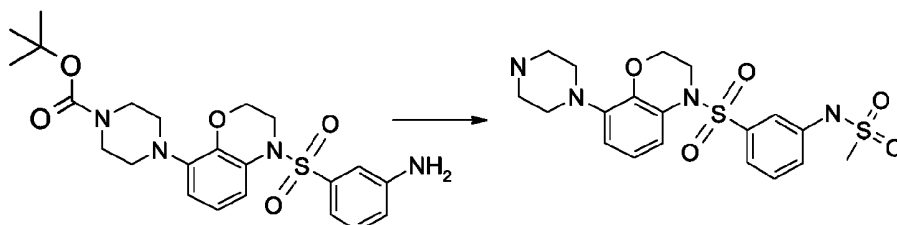
Syntese av N-[3-(8-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-sulfonyl)-fenyl]-metansulfonamid

5 **Trinn 1**

- 3-nitro-benzensulfonylchlorid (122,9 mg, 0,55 mmol) ble under nitrogen satt i små porsjoner til en iskald løsning av 4-(3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester (161 mg, 0,504 mmol) og pyridin (88 mg, 1,11 mmol) i diklormetan (2 ml). Etter 0,5 time ved omgivelsestemperatur ble vann tilsatt. Den organiske fasen ble fraseparert, vasket med en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat (20 ml), tørket (Na₂SO₄) og inndampet, hvilket ga 4-[4-(3-nitro-benzensulfonyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin-8-yl]-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester som en olje (260 mg). MS: MH⁺ = 505.

Trinn 2

En løsning av det rå materialet fra *Prosedyre a* i etanol (5 ml) ble ved atmosfærisk trykk hydrogenert over 10% Pd/C (50 mg) i 0,5 time. Katalysatoren ble fjernet ved
 5 filtrering og filtratet ble inndampet, hvilket ga 4-[4-(3-amino-benzensulfonyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin-8-yl]-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester som et hvitt, fast stoff (150 mg). MS: $MH^+ = 475$.

Trinn 3

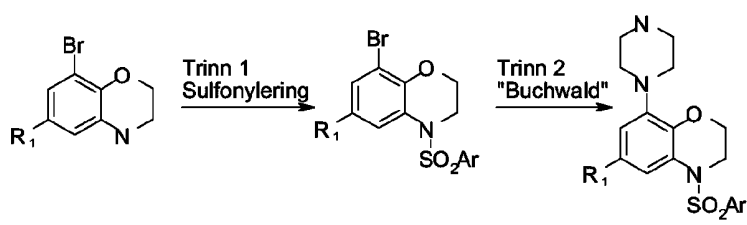
10 En løsning av metansulfonylchlorid (75 mg, 0,64 mmol) i diklormetan (0,5 ml) ble under nitrogen satt dråpevis til en iskald løsning av det rå materialet oppnådd i *Prosedyre b* (145 mg, 0,31 mmol) og trietylamin (65 mg, 0,65 mmol) i diklormetan (2 ml). Etter 1 time ved omgivelsestemperatur ble vann (2 ml) tilsatt. Lagene ble separert. Den organiske fasen ble vasket med vann (2 ml), tørket (Na_2SO_4) og inndampet, hvilket ga 4-[4-(3-dimetan-
 15 sulfonylamino-benzensulfonyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin-8-yl]-piperazin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester som en olje (50 mg, 25%).

En løsning av mellomproduktet ovenfor i tetrahydrofuran (1 ml) ble behandlet med 2N natriumhydroksyd (1 ml). Etter 12 timer ble etylacetat tilsatt (10 ml). Lagene ble separert, tørket (Na_2SO_4) og inndampet. Avbeskyttelse som beskrevet i trinn 4 ovenfor, ga
 20 *N*-[3-(8-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-sulfonyl)-fenyl]-metansulfonamid (25 mg, 30%) som et off-white pulver. MS: $MH^+ = 453$. Sm.p. 158,5-163,5 °C.

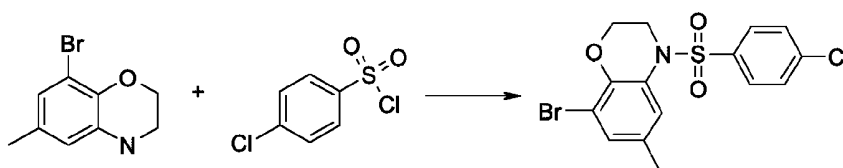
På tilsvarende måte, men ved å erstatte 3-nitro-benzensulfonylchlorid med 2-nitro-benzensulfonylchlorid, ble N-[2-(8-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oksazin-4-sulfonyl)-fenyl]-metansulfonamid fremstilt.

Eksempel 3

- 5 Dette eksemplet illustrerer en metode for fremstilling av forbindelser med formel I, ved anvendelse av synteseskjemaet som er beskrevet nedenfor:



Trinn 1



- 10 *Syntese av 8-brom-4-(4-klor-benzensulfonyl)-6-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin*

4-klor-benzensulfonylchlorid (560 mg, 2,65 mmol) ble under nitrogen satt i små porsjoner til en iskald løsning av 8-brom-6-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin (550 mg, 2,41 mmol) og pyridin (381 mg, 4,82 mmol) i diklormetan (20 ml). Etter 12 timer ved omgivelsestemperatur ble vann tilsatt. Lagene ble separert. Den organiske fasen ble vasket med mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat (20 ml), tørket (Na₂SO₄) og inndampet, hvilket ga tittelforbindelsen som et fast stoff (820 mg, 84%). En prøve ble omkrystallisert fra etanol. MS: M⁺ = 401. Sm.p. 143,0-145,1 °C.

På tilsvarende måte, men ved å erstatte 8-brom-6-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin med 8-brom-6-klor-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin eller 8-brom-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin, og ved anvendelse av de hensiktsmessige arylsulfonylchlorider, ble de følgende forbindelser fremstilt:

8-brom-4-(3,4-diklor-benzensulfonyl)-6-metyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin som et hvitt pulver. MS: $M^+ = 435$. Sm.p. 150-151 °C.

4-benzensulfonyl-8-brom-6-klor-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin. MS: $M^+ = 387$.

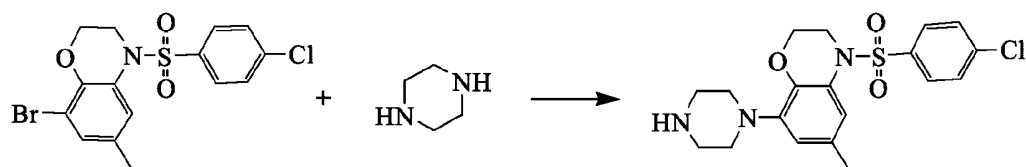
8-brom-6-klor-4-(2-klor-benzensulfonyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin som et hvitt, fast stoff. MS: $M^+ = 422$.

8-brom-6-klor-4-(2-fluor-benzensulfonyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin som et hvitt, fast stoff. MS: $M^+ = 405$.

8-brom-6-klor-4-(naftalen-1-sulfonyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin som et hvitt, fast stoff. MS: $M^+ = 437$.

10 8-brom-4-(3-klor-benzensulfonyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin som en olje som stivnet ved henstand.

Trinn 2



15 *Metode A: Syntese av 4-(4-klor-benzensulfonyl)-6-metyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin*

Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (9,1 mg, 0,001 mmol, 2 mol % Pd), (±)-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl (15,5 mg, 0,025 mmol, 5 mol %) og natrium-*tert*-butoksyd (67 mg, 0,7 mmol) ble hatt i en tre-halset kolbe og spylt med nitrogen. En løsning av 8-brom-4-(4-klor-benzensulfonyl)-6-metyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin (201 mg, 0,5 mmol) og piperazin (129 mg, 1,5 mmol) i toluen (5 ml) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til 95 °C og omrørt i 18 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, tatt opp i etylacetat og filtrert. Den organiske fasen ble vasket med vann (2 x 20 ml) og ekstrahert inn i 10% vandig HCl (2 x 20 ml). De samlede vandige ekstrakter ble gjort basisk med fast kaliumkarbonat og ekstrahert med etylacetat (2 x 20 ml). De samlede organiske ekstrakter ble tørket (K₂CO₃), filtrert og inndampet, hvilket ga tittelforbindelsen

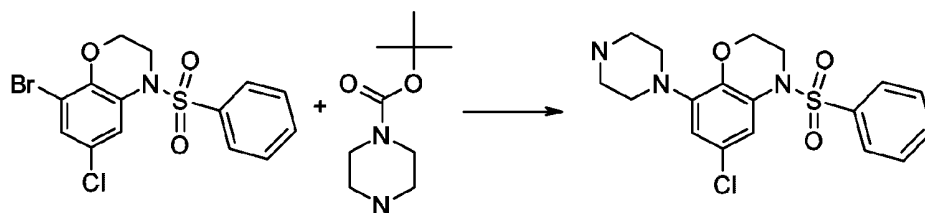
som en olje (163 mg, 79,6%). Hydrokloridsaltet ble fremstilt fra etanol-hydrogenklorid.

MS: $MH^+ = 408$. Sm.p. 147,9-152,9 °C.

På tilsvarende måte, men ved anvendelse av de hensiktsmessige aryl- og heteroaryl-sulfonylklorider, ble de følgende forbindelser fremstilt:

- 5 4-(3,4-diklor-benzensulfonyl)-6-metyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin som et hvitt pulver. MS: $MH^+ = 442$. Sm.p. 257-261 °C.

4-(4-klor-benzensulfonyl)-8-(3,5-dimetyl-piperazin-1-yl)-6-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin som et off-white, fast stoff. MS: $MH^+ = 436$. Sm.p. 171,8-185,8 °C.



- 10 *Metode B: Syntese av 4-benzensulfonyl-6-klor-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin*

Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (6,4 mg, 0,007 mmol, 2 mol % Pd), racemisk 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl (10,8 mg, 0,017 mmol, 5 mol %) og natrium *tert*-butoksyd (47 mg, 0,48 mmol) ble hatt i en tre-halset kolbe og spylt med nitrogen. En løsning av 4-benzensulfonyl-8-brom-6-klor-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]-oksazin (165 mg, 0,35 mmol) og piperazin-1-karboksylyre-*tert*-butylester (71,1 mg, 0,38 mmol) i toluen (2 ml) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til 95 °C og omrørt i 12 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, tatt opp i etylacetat, filtrert og inndampet. Det rå materialet ble rensert ved flashkromatografi på silikagel (under eluering med heksan-etylacetat; 7:3, volum/volum), hvilket ga 4-(4-benzensulfonyl-6-klor-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-piperazin-1-karboksylyre-*tert*-butylester som en olje (129 mg, 75%). MS: $MH^+ = 494$. Det rå materialet ble oppløst i etanol (1 ml) og behandlet med en løsning av 10% hydrogenklorid i etanol (1 ml). Blandingen ble oppvarmet på et dampbad i 15 minutter. Hvite krystaller ble utfelt etter avkjøling til romtemperatur. Det faste stoffet ble oppsamlet og vasket med kald etanol. Tørking under vakuum ga 4-benzensulfonyl-6-

klor-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin, hydrokloridsalt som et hvitt pulver (90 mg, 73%). MS: $MH^+ = 394$. Sm.p. 202-205 °C.

På tilsvarende måte ble de følgende forbindelser fremstilt.

6-klor-4-(2-klor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin,
5 hydrokloridsalt som et hvitt pulver. MS: $MH^+ = 428$. Sm.p. >250°C.

6-klor-4-(3-klor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin,
hydrokloridsalt som et hvitt pulver. MS: $MH^+ = 428$. Sm.p. 193,4-196,5 °C.

6-klor-4-(2-fluor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin,
hydrokloridsalt som et hvitt pulver. MS: $MH^+ = 412$. Sm.p. 194,8-204,5 °C.

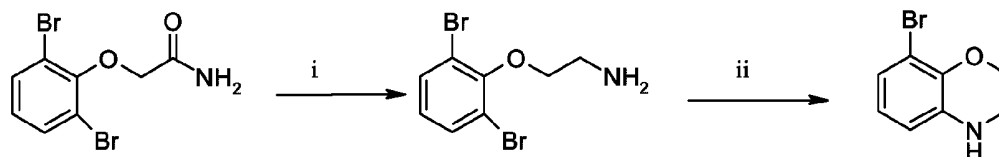
10 6-klor-4-(naftalen-1-sulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin,
hydrokloridsalt som et hvitt pulver. MS: $MH^+ = 444$. Sm.p. 273,7-276,6 °C.

På tilsvarende måte, men ved å erstatte piperazin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester med [1,4]diazepan-1-karboksytsyre-*tert*-butylester og 4-benzensulfonyl-8-brom-6-klor-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin med 8-brom-4-(3-klor-benzensulfonyl)-3,4-dihydro-
15 2*H*-benzo[1,4]oksazin, ble følgende forbindelse fremstilt:

4-(3-klor-benzensulfonyl)-8-[1,4]diazepan-1-yl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oksazin,
hydrokloridsalt som et hvitt pulver. MS: $MH^+ = 408$. Sm.p. 175,9-180,3 °C.

Eksempel 4

20 Dette eksemplet illustrerer en metode for fremstilling av 8-brom-2,3-dihydro-
benzo[1,4]oksazin.



En løsning av 2-(2,6-dibrom-fenoksy)acetamid (9,3 g, 0,03 mol) i tetrahydrofuran (100 ml) ble oppvarmet til tilbakesløp, og boran-dimetylsulfid (4,5 ml, 0,045 ml) ble tilsatt dråpevis i løpet av en periode på 15 min. Etter 3 timer ble 20 ml etanolisk hydrogenklorid

(2M, 0,4 mol) tilsatt. Løsningen ble tilbakeløpskøkt i 30 min. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble det utfelt et hvitt, fast stoff som ble filtrert og vasket med dietyleter (20 ml), hvilket ga 2-(2,6-dibrom-fenoksy)etylamin, hydrokloridsalt (7,25 g, 73,3%). MS: $MH^+ = 294$. Sm.p. 249,7-252,3 °C.

5 Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,37 g, 0,0004 mol, 2 mol % Pd), racemisk (\pm)-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl (0,64 g, 0,001 mol, 5 mol % Pd) og natrium-*tert*-butoksyd (2,7 g, 0,028 mol) ble hatt i en tre-halset kolbe og spylt med nitrogen. En løsning av 2-(2,6-dibrom-fenoksy)etylamin (6 g, 0,02 mol) i toluen (50 ml) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til 95 °C og omrørt i 12 timer. Blandingen ble avkjølt
10 til romtemperatur, tatt opp i etylacetat, filtrert og inndampet. Det rå materialet ble rensert ved flashkromatografi på silikagel (under eluering med heksan-etylacetat; 7:3, volum/-volum), hvilket ga 8-brom-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin som en olje (275 mg, 48%). Hydrokloridsaltet ble fremstilt fra etanol-hydrogenklorid. MS: $MH^+ = 214$. Sm.p. 184,1-195,4 °C.

15 6-brom-3,4-dihydro-2H-benz[1,4]oksazin ble fremstilt i henhold til metoden som er oppgitt by Nugiel, David A.; Jacobs, Kim; Cornelius, Lyndon; Chang, Chong-Hwan; Jadhav, Prabhakar K.; et al; J.Med.Chem.; 40; 10; 1997: 1465-1474, og dennes beskrivelse er inntatt her som referanse. 6-brom-3,4-dihydro-2H-benz[1,4]oksazin kan anvendes ved metodene i eksempel 1 og 2 for å danne de tilsvarende forbindelser med formel I.

20 Eksempel 5

Dette eksemplet illustrerer *in vitro* radioligand-bindingsundersøkelser av en forbindelse med formel I.

Bindingsaktiviteten til forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse *in vitro* ble bestemt som følger. Duplikatbestemmelser av ligandaffinitet blir utført ved kompetitiv
25 binding av [3H]LSD i cellemembraner avledet fra HEK293-celler som stabilt uttrykker rekombinant human 5-HT₆ reseptor (Boess et al., *Neuropharmacology*, vol. 36 , nr. 4/5, s. 713-720, 1997; Monsma et al., *Molecular Pharmacology*, vol. 43, s. 320-327, 1993).

Alle bestemmelser ble utført i forsøksbuffer som inneholdt 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgSO₄, 0,5 mM EDTA, 1 mM askorbinsyre, pH 7,4 ved 37 °C, i et reaksjonsvolum på 250 mikroliter. Forsøksrør som inneholdt [³H]LSD (5 nM), kompetitiv ligand og membran ble inkubert i et ristevannbad ved 37 °C i 60 min, ble filtrert på Packard GF-B-plater (på forhånd innsatt med 0,3% PEI), ved anvendelse av en Packard 96-brønners cellehøster, og ble vasket 3 ganger i iskald 50 mM Tris-HCl. Bundet [³H]LSD ble bestemt som radioaktive tellinger pr. minutt ved anvendelse av Packard TopCount.

Fortrengning av [³H]LSD fra bindingssetene ble kvantifisert ved å tilpasse konsentrasjon/bindings-data til en 4-parameters logistikklikning:

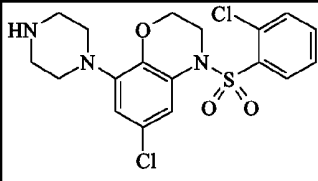
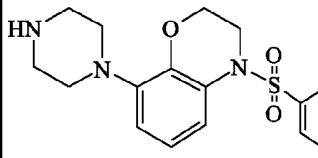
$$\text{binding} = \text{basal} + \left(\frac{\text{Bmax} - \text{basal}}{1 + 10^{-\text{Hill}(\log[\text{ligand}] - \log \text{IC}_{50})}} \right)$$

hvor Hill er Hill-koeffisienten, [ligand] er konsentrasjonen av kompetitiv radioligand og IC₅₀ er den konsentrasjon av radioligand som gir halvparten av maksimal spesifikk binding av radioligand. Det spesifikke bindingsvinduet ("binding window") er forskjellen mellom Bmax og de basale parametre.

Ved anvendelse av metodene i eksempel 5, ble forbindelser med formel I testet og funnet å være selektive 5-HT₆ antagonister.

Radioligand-bindingsdata

Navn (Autonom [®])	Struktur	Eks.	pKi
4-(2-klor-benzensulfonyl)-6-metyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin		1	9,3
4-(4-klor-benzensulfonyl)-6-metyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin		3	8,7

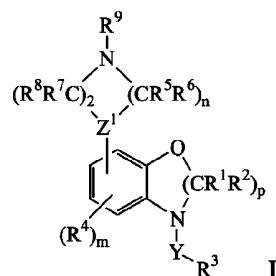
Navn (Autonom [®])	Struktur	Eks.	pKi
6-klor-4-(2-klor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin		3	8,9
4-(2-klor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin		1	8,5

Eksempel 6

De kognisjonsforbedrende egenskaper til forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan vurderes i en dyremodell for kognisjon: oppgavemodellen med objekt-gjenkjenning. 4 måneder gamle Wistar hannrotter (Charles River, Nederland) ble anvendt. Forbindelser ble fremstilt daglig, oppløst i fysiologisk saltløsning og testet i tre doser. Administrering ble alltid gitt i.p. (injeksjonsvolum 1 ml/kg) 60 minutter før T1. Skopolamin-hydrobromid ble injisert 30 minutter etter injeksjon av forbindelse. To like testgrupper bestod av 24 rotter og ble testet i to eksperimenter. Testrekkefølgen av dosene ble bestemt tilfeldig. Forsøkene ble utført ved anvendelse av en dobbelblind protokoll. Alle rotter ble behandlet én gang med hver dose. Objektgjenkjenningstesten ble utført som beskrevet av Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. Behav. Brain Res. **31**, 47-59.

PATENTKRAV

1. Forbindelse med formelen:



et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

5 hvor

m er et helt tall fra 0 til 3;

n og p er i hvert enkelt tilfelle 2 eller 3;

Y er $-\text{SO}_2-$;

Z^1 er N;

10 R^1 og R^2 er hydrogen;

R^3 er aryl eller heteroaryl

15 hvor aryl er fenyl eventuelt substituert med halogen, CN, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy, OH, karbamoyl, C_1 - C_6 -alkylsulfonyl, C_1 - C_6 -alkylsulfonylamino eller piperazinyll; dihydro-benzodioksinyll; eller naftyl eventuelt substituert med halogen; og

hvor heteroaryl er tienyl eventuelt substituert med halogen; imidazolyl eventuelt substituert med C_1 - C_6 -alkyl; kinolyl; isokinolyl; benzooksadiazolyl; benzotiadiazolyl; eller benzodioksinyll;

R^4 er i hvert enkelt tilfelle halogen, C_1 - C_6 -alkyl eller C_1 - C_6 -alkoksy;

20 R^5 , R^6 , R^7 , R^8 og R^9 er i hvert enkelt tilfelle hydrogen eller C_1 - C_6 -alkyl.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor m er et helt tall fra 0 til 2.

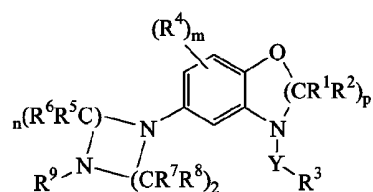
3. Forbindelse ifølge krav 1,

hvor

m er 0 eller 1;

5 n er et helt tall fra 2 til 3, p er 2.

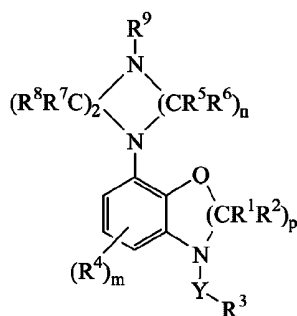
4. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, med formelen:



hvor

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, m, n, p$ og Y er som definert i de nevnte krav.

10 5. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, med formelen:



hvor

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, m, n, p$ og Y er som definert i de nevnte krav.

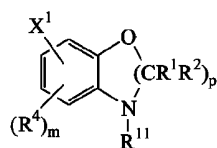
6. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor n og p er 2.

15 7. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor R^4 uavhengig i hvert enkelt tilfelle er klor, fluor, metoksy eller metyl.

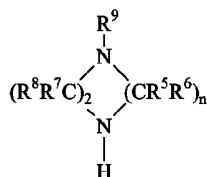
8. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor m er 1.
9. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor R³ er aryl; hvor aryl er fenyl eventuelt substituert med halogen, CN, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksy, OH, karbamoyl, C₁-C₆-alkylsulfonyl, C₁-C₆-alkylsulfonylamino eller piperazinyl; dihydro-benzodioksinyll; eller naftyl eventuelt substituert med halogen.
10. Forbindelse ifølge krav 9, hvor R³ er fenyl eller halogenid-substituert fenyl.
11. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 9 til 10, hvor R³ er fenyl, 2-fluorfenyl, 2-klorfenyl, 3,4-diklorfenyl, 4-klorfenyl, 3-klorfenyl, 4-metoksyfenyl, 3,5-diklorfenyl, 2,6-diklorfenyl, 2,4-diklorfenyl, 3-metansulfonylaminofenyl, 2-metansulfonylfenyl, 2-karbamoylfenyl, 3-metansulfonylfenyl, 4-metansulfonylfenyl, 3-fluorfenyl, naftyl, 2,4-difluorfenyl, 2-cyanofenyl, 2-klor-4-fluorfenyl, 5-fluor-2-metylfenyl, 5-klornaftyl.
12. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 9 til 11, hvor R³ er 4-fluor-2-metylfenyl, 2-hydroksyfenyl, 4-piperazin-1-yl-fenyl eller 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksinyll.
13. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor R³ er fenyl, 2-klorfenyl eller 2-fluorfenyl.
14. Forbindelse ifølge krav 13, hvor forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av:
 6-*tert*-butyl-4-(2-fluor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin;
 4-(2-fluor-benzensulfonyl)-8-(4-metyl-piperazin-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin;
 6-fluor-4-(2-fluor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin;
 4-(2-fluor-benzensulfonyl)-6-metoksy-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin;
 4-(2-fluor-benzensulfonyl)-6-metyl-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin;
 6-klor-4-(2-fluor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin; og

4-(2-fluor-benzensulfonyl)-8-piperazin-1-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin.

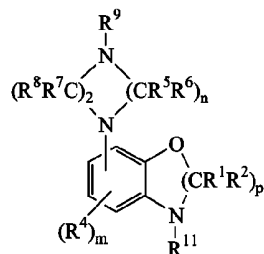
15. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, hvor R^3 er heteroaryl; hvor heteroaryl er tienyl eventuelt substituert med halogen; imidazolyl eventuelt substituert med C_1 - C_6 -alkyl; kinolyl; isokinolyl; benzooksadiazolyl; benzotiadiazolyl; eller benzodioksinyll.
- 5 16. Forbindelse ifølge krav 15, hvor R^3 er kinolin-8-yl, 2-tiofenyl, 5-klortiofen-2-yl, isokinolin-5-yl, benzo[1,2,5]tiadiazol-4-yl, 1-metyl-1H-imidazol-4-yl eller benzo[1,2,5]oksadiazol-4-yl.
17. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor m er 0 eller 1.
18. Forbindelse ifølge krav 9, hvor R^9 er hydrogen.
- 10 19. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor R^5 , R^6 , R^7 og R^8 er hydrogen.
20. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor m er 0.
21. Femgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge krav 1, hvor nevnte metode omfatter:
- 15 (a) å bringe et arylhalogenid med formelen:



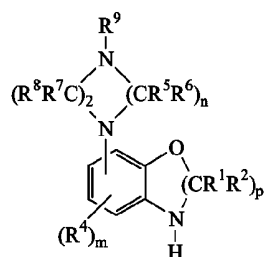
i kontakt med en heterocyklylgruppe med formelen:



- i nærvær av en koblingskatalysator, for å danne en heterocyklyl-substituert fenylgruppe med formelen:
- 20



(b) å avbeskytte den heterocyklyl-substituerte fenylgruppe for å danne en avbeskyttet heterocyklyl-substituert fenylgruppe med formelen:



5 og

(c) å bringe den avbeskyttede heterocyklyl-substituerte fenylgruppe i kontakt med en forbindelse med formelen:



for å danne en forbindelse ifølge krav 1,

10 hvor

Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, m, n og p er som definert i krav 1;

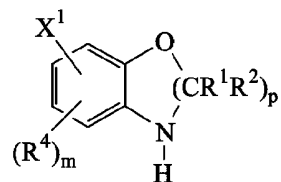
W er en aktiverende gruppe;

R¹¹ er en nitrogen-beskyttelsesgruppe; og

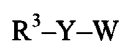
X¹ er et halogenid.

15 22. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge krav 1, hvor nevnte metode omfatter:

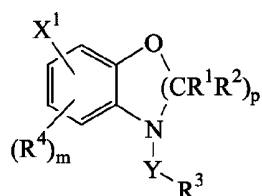
(a) å bringe et halogenert aryl med formelen:



i kontakt med en forbindelse med formelen:



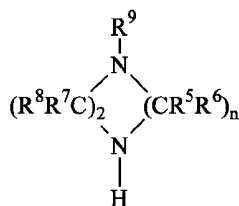
for å danne en halogenert fenylforbindelse med formelen:



5

og

(b) å koble den halogenerte fenylforbindelsen med en heterocyklyl-forbindelse med formelen:



10 i nærvær av en koblingskatalysator, for å danne en forbindelse ifølge krav 1,

hvor

Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, m, n og p er som definert i krav 1;

W er en aktiverende gruppe; og

X¹ er et halogenid.

23. Farmasøytisk preparat som omfatter en terapeutisk effektiv mengde av minst én forbindelse ifølge krav 1 til 20, i blanding med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere, for behandling av sykdommer.
24. Anvendelse av én eller flere forbindelser ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5 20, for fremstilling av et medikament for behandling eller forebygging av en sykdomstilstand som blir lindret av 5-HT₆-agonister.
25. Anvendelse ifølge krav 24, hvor sykdomstilstanden omfatter lidelser i CNS.
26. Anvendelse ifølge krav 24, hvor sykdomstilstanden omfatter psykoser, schizofreni, maniske depresjoner, nevrologiske lidelser, hukommelseslidelser, oppmerksomhetsvikt- 10 lidelse, Parkinsons sykdom, amyotrofisk lateralsklerose, Alzheimers sykdom og Huntingtons sykdom.
27. Anvendelse ifølge krav 24, hvor sykdomstilstanden omfatter lidelser i mage/tarmkanalen.