



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **310461**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 333/60, A 61 K 31/38

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19951015	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1993.09.17, PCT/US93/08865
(22) Inng. dag	1995.03.16	(85) Videreføringsdag	1995.03.16
(24) Løpedag	1993.09.17	(30) Prioritet	1992.09.17, US, 947007
(41) Alm. tilgj.	1995.05.15		1993.06.17, US, 79692
(45) Meddelt dato	2001.07.09		1993.09.15, US, 119791

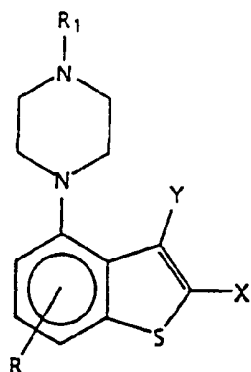
(71) Patenthaver	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc, P.O. Box 156300, Cincinnati, OH 45215-6300, US
(72) Oppfinner	Ronald Charles Bernotas, Cincinnati, OH, US Jeffrey Scott Sprouse, Stonington, CT 06378, US Hsien Chang Cheng, Cincinnati, OH, US
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse **Serotoninreseptormidler**

(56) Anførte publikasjoner EP B1 158380, EP B1 189612

(57) Sammendrag

Foreliggende oppfinnelse er rettet mot en ny klasse av 2-eventuelt substituerte 4-piperazinbenzotiofen-derivater som er serotonin-5HT_{1A}- og 5HT_{1D}-reseptormidler.

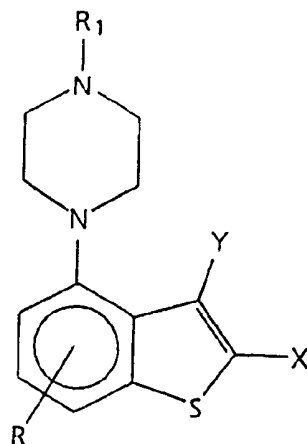


Formel I

Foreliggende oppfinnelse er rettet mot en ny klasse av serotonin-5HT_{1A}- og 5HT_{1D}-reseptormidler, både agonister og antagonist, deres anvendelse ved fremstilling av farmasøytiske preparater for behandling av angst, depresjon, migrene, slag, angina og hypertensjon.

Europa-patentsøknad A 189 612 beskriver heteroaryl-piperazinderivater som er anvendbare som psykotrope midler.

Oppfinnelsen angår således forbindelser som er kjent netegnet ved formelen:



Formel I

hvor Y er hydrogen eller C₁₋₃-alkyl; R er hydrogen; R₁ er hydrogen, C₁₋₆-alkyl, fenyl som eventuelt er monosubstituert med halogen, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy eller -NO₂, fenyl-C₁₋₄-alkyl eller fenylamido-C₁₋₆-alkyl; X er -(CH₂)_nX₁ eller CH=CHX₁; n er et helt tall fra 0-2; X₁ er -OH, -OR₂, -CO₂R₂, -CONR₂R₃, -CN eller -COR₂; R₂ og R₃ er hver uavhengig av hverandre hydrogen, C₁₋₄-alkyl, fenyl, fenyl-C₁₋₄-alkyl, eller R₂ og R₃ danner sammen (CH₂)_m-sykloalkyl, hvor m = 6; og farmasøytisk akseptable addisjonssalter derav; forutsatt at når n er 0 eller X er -CH=CHX₁, er X₁ ikke OH eller OR₂.

Disse benzotiofenderivater etterligner eller blokkerer effekten av serotonin ved 5HT_{1A}- og 1D-reseptorene. De er anvendbare ved behandling av angst, depresjon, migrene, slag, angina og hypertensjon.

Som anvendt i foreliggende beskrivelse angir

- a) uttrykket "halogen" et fluor-, klor- eller bromatom.
- b) uttrykkene "lavere alkylgruppe og C₁₋₄-alkyl" angir en forgrenet eller rettkjedet alkylgruppe inneholdende fra 1-4 karbonatomer, slik som metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, etc.
- c) uttrykkene "lavere alkoksygruppe og C₁₋₄-alkoksy" angir en rettkjedet eller forgrenet alkoksygruppe inneholdende fra 1-4 karbonatomer, slik som metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy, n-butoksy, isobutoksy, etc.
- d) uttrykket "fenyl som eventuelt er substituert" angir en fenylgruppe (C₆H₅) som kan være substituert med opp til 3 substituent, hvor hver substituent uavhengig er valgt fra gruppen bestående av halogener, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy eller NO₂. Disse substituent kan være like eller forskjellige og kan være lokalisert ved enhver av orto-, meta- eller parastillingene.
- e) uttrykket "fenylalkylsubstituent" angir følgende struktur, -(CH₂)_b-C₆H₅, hvori b er et helt tall fra 1-4. Denne fenylring kan være substituert på samme måte som beskrevet ovenfor.
- f) uttrykket "farmasøytisk akseptabelt salt" angir enten et basisk addisjonssalt eller et syreaddisjonssalt.
- g) uttrykket "C₁₋₃-alkyl" angir en forgrenet eller rettkjedet alkylgruppe inneholdende fra 1-3 karbonatomer, slik som metyl, etyl, n-propyl eller isopropyl.
- h) uttrykket "sykloalkyl" angir sykloalkylsubstituent inneholdende fra 3-7 karbonatomer slik som syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl eller sykloheptyl.
- i) uttrykket "C₁₋₆-alkyl" angir en forgrenet eller rettkjedet alkylgruppe inneholdende fra 1-6 karbonatomer, slik som metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl, n-heksyl, etc.
- j) uttrykket "fenylamidoalkyl" angir følgende struktur, -(CH₂)_i-CONH-C₆H₅, hvori i er et helt tall fra 1-6. Denne fenylring kan være substituert på samme måte som beskrevet ovenfor.

Uttrykket "farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter" er beregnet på å gjelde ethvert ikke-toksisk, organisk eller uorganisk syreaddisjonssalt av baseforbindelsene representert ved formel I eller ethvert av dets mellomprodukter.

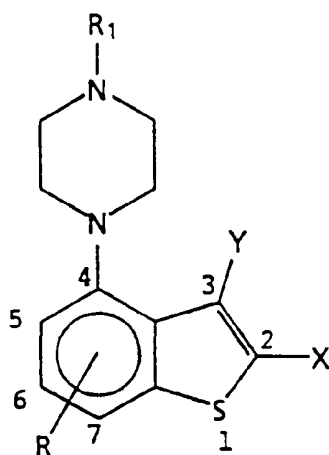
- 5 Eksempler på uorganiske syrer som danner egnede salter, innbefatter saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre og fosforsyre, og sure metallsalter slik som natriummonohydrogenortofosfat og kaliumhydrogensulfat. Eksempler på organiske syrer som danner egnede salter, innbefatter mono-, di- og trikarboksylsyrene.
- 10 Illustrative for slik syrer er f.eks. eddiksyre, glykolsyre, melkesyre, pyruvsyre, malonsyre, ravsyre, glutarsyre, fumar-syre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, benzosyre, hydroksybenzosyre, fenyleddik-syre, kanelisyre, salisylsyre, 2-fenoksybenzosyre, p-toluensul-
- 15 fonsyre og sulfonsyrer slik som metansulfonsyre og 2-hydrok-syetansulfonsyre. Slik salter kan eksistere i enten en hydra-tisert eller hovedsakelig vandig form. Generelt er syreaddi-sjonssaltene av disse forbindelser løselige i vann og for-skjellige hydrofile, organiske løsningsmidler, og utviser sam-
- 20 menlignet med deres frie baseformer generelt høyere smelte-punkter.

- Uttrykket "farmasøytisk akseptable, basiske addi-sjonssalter" er beregnet på å gjelde ethvert ikke-toksisk, organisk eller uorganisk, basisk addisjonssalt av forbindel-
- 25 sene representert ved formel I eller ethvert av dets mellom-produkter. Illustrative baser som danner egnede salter, innbe-fatter alkalimetall- eller jordalkalimetallhydroksider slik som natrium-, kalium-, kalsium-, magnesium- eller barium-hydroksider; ammoniakk og alifatiske, alisykliske eller aro-
- 30 matiske, organiske aminer slik som metylamin, dimetylamin, trimetylamin og pikolin. Enten de mono- eller di-basiske sal-ter kan dannes med disse forbindelser.

- Enkelte av forbindelsene av formel I inneholder et asymmetrisk senter og vil derfor eksistere som enantiomerer.
- 35 Enhver referanse i foreliggende beskrivelse til en av forbin-delsene representert ved formel I, eller ethvert mellomprodukt derav, skal betraktes som å dekke en spesifikk, optisk isomer eller racemisk blanding. De spesifikke, optiske isomerer kan separeres og gjenvinnes ved teknikker velkjente innen faget

slik som kromatografi på kirale, stasjonære faser, oppløsning via kiral saltdannelse og etterfølgende separasjon ved selektiv krystallisering, eller enzymatisk hydrolyse under anvendelse av stereoselektive esteraser som kjent innen faget. Alternativt kan et kiralt rent utgangsmateriale anvendes.

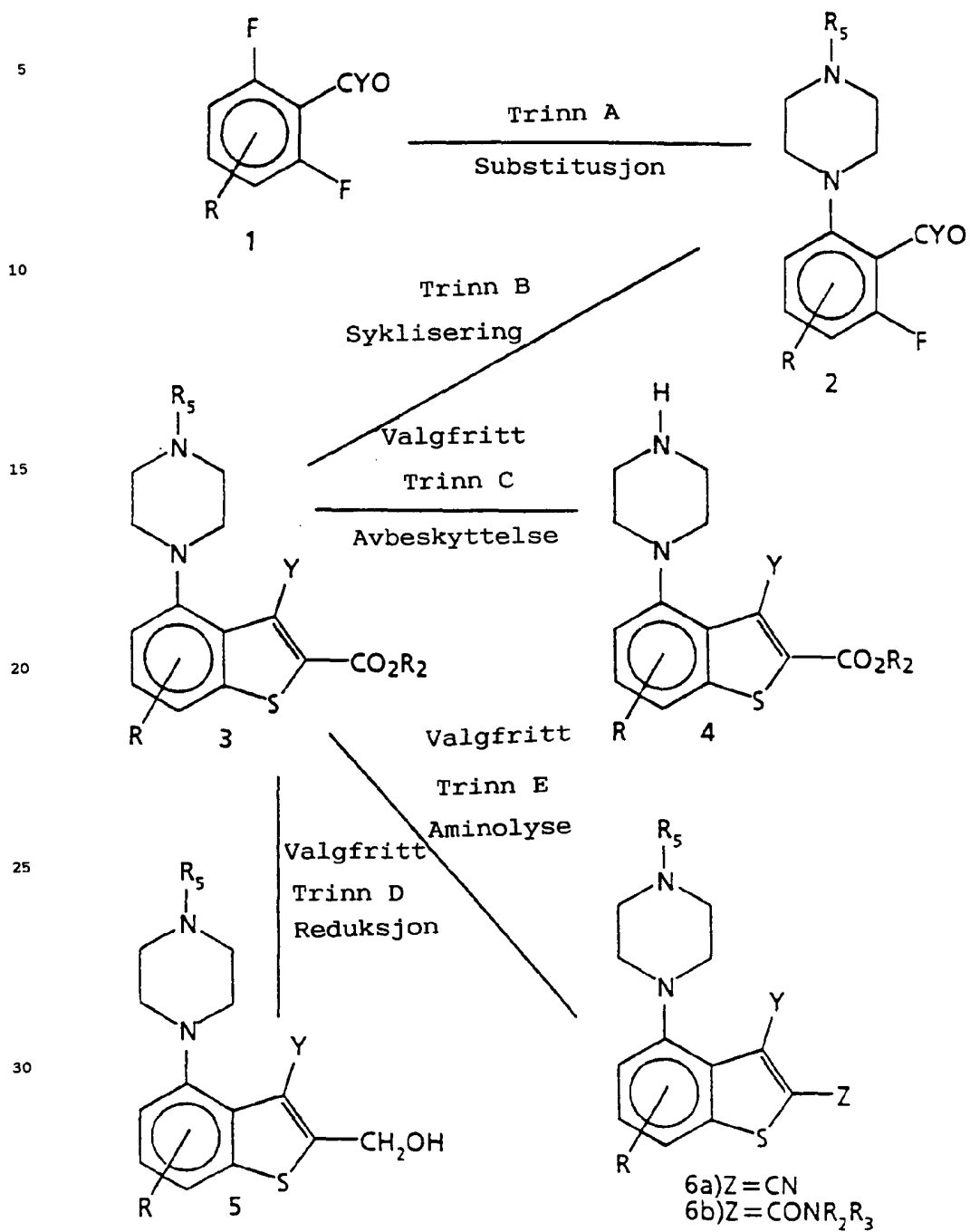
Alle av forbindelsene av formel I inneholder en benzotiofenring som eventuelt kan være substituert som angitt ved R- og Y-substituentene. For ytterligere å illustrere foreliggende oppfinnelse, er nummereringssystemet for dette ringsystem angitt nedenfor:



Formel I

R kan være representert ved opptil 2 substituenten. Disse substituenten kan være like eller forskjellige og kan være lokalisert ved stillingene 5, 6 eller 7 på benzotiofenringen.

Forbindelsene av formel I kan fremstilles under anvendelse av teknikker velkjente innen faget. En egnet metode er beskrevet nedenfor i reaksjonsskjema I for fremstilling av de forbindelser hvori Y er representert ved $-(CH_2)_nX_1$, hvori n er 0. Alle substituenten er som tidligere definert, med mindre annet er angitt. Reagensene og utgangsmaterialene for anvendelse ved denne fremgangsmåte er lett tilgjengelige for fagmannen.

Reaksjonsskjema I

R₅ = C₁₋₄-alkyl, sykloalkyl, fenylalkyl eller eventuelt substituert fenyl

I trinn A utføres substitusjonsreaksjonen ved å følge den generelle prosedyre ifølge Nijhuis et al., Synthesis-Stuttgart 1987, 7, 641, ved behandling av det egnede, substituerte 2,6-difluorbenzaldehyd eller 2,6-difluoracetofenon beskrevet ved struktur (1) (dvs. R og Y som ønsket i sluttproduktet) med det egnede, substituerte piperazin under milde, basiske betingelser, under dannelse av substitusjonsproduktet beskrevet ved struktur (2).

Eksempelvis kombineres i trinn A det egnede, substituerte 2,6-difluorbenzaldehyd av struktur (1) med et svakt overskudd av det egnede piperazin, slik som 1-benzylpiperazin, i et egnet, organisk løsningsmiddel, slik som N,N-dimetylformamid. Et svakt overskudd av en egnet, svak base, slik som kaliumkarbonat, tilsettes, og reaksjonsblandingen oppvarmes til ca. 80°C i ca. 4 timer. Etter avkjøling isoleres substitusjonsproduktet beskrevet ved struktur (2), deretter ved ekstraksjon. Det renses deretter ved flashkromatografi med et egnet elueringsmiddel, slik som en 30:70 blanding av etylacetat:heksan og omkrystalliseres fra et egnet løsningsmiddel, slik som varmt etylacetat.

I trinn B utføres sykliseringen ved generelt å følge den prosedyre som er beskrevet av Scroweton et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1976, 749, ved behandling av struktur (2) med det egnede, substituerte alkyl-2-merkaptacetat under sterkt basiske betingelser, under dannelse av det sykliserte produkt av formel I hvori X er et esterderivat, heretter struktur (3). Eksempler på et egnet, substituert alkylmerkaptan er etyl-2-merkaptacetat, metyl-2-merkaptacetat og lignende.

I trinn B oppløses f.eks. substitusjonsproduktet beskrevet ved struktur (2), i et egnet, vannfritt, organisk løsningsmiddel, slik som N,N-dimetylformamid, under en egnet, inert atmosfære, slik som nitrogen. Et svakt overskudd av et egnet alkyl-2-merkaptacetat, slik som etyl-2-merkaptacetat, tilsettes, etterfulgt av et svakt overskudd av en egnet, sterk base, slik som natriumhydrid. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i ca. 6 timer. Sykliseringsproduktet av struktur (3) isoleres deretter ved ekstraksjon som den frie base. Det

renses deretter ved flashkromatografi med et egnet elueringsmiddel, slik som en 50:50 blanding av etylacetat:heksan, og omkrystalliseres fra et egnet løsningsmiddel, slik som acetonitril. Den frie base omdannes deretter til syreaddisjonssaltet av struktur (3) ved behandling med en egnet syre, slik som saltsyre, og omkrystallisering fra et egnet løsningsmiddel, slik som acetonitril.

Avhengig av det ønskede produkt av formel I kan det være nødvendig å utføre de funksjonaliseringsreaksjoner som er vist i valgfritt trinn C-E ovenfor. Den bestemte substituent som X eller R₅ vil være representert ved, er vist i hver reaksjon.

I trinn C utføres avbeskyttelsen ved generelt å følge prosedyren ifølge Senet et al., J. Org. Chem. 1984, 49, 2081, ved behandling av sykliseringsproduktet (3) med 1-kloretylklorformiat under dannelsen av forbindelsene av formel I hvori R₅ er H (heretter struktur 4).

I trinn C oppløses f.eks. sykliseringsproduktet (3) i et egnet, organisk løsningsmiddel, slik som 1,2-dikloretan, under en nitrogenatmosfære og avkjøles til ca. 0°C. 1 til 3 molarekvivalenter 1-kloretylklorformiat tilsettes, og reaksjonsblandingen oppvarmes til romtemperatur. Etter omrøring i ca. 30 minutter oppvarmes reaksjonsblandingen til tilbakeløpskokning i ca. 4,5 time. Etter avkjøling og fjerning av løsningsmidlet under vakuum tilsettes et volum av etanol ekvivalent med det opprinnelige volum av organisk løsningsmiddel, og reaksjonsblandingen oppvarmes igjen til tilbakeløpskokning i ca. 1,5 time. Den omrøres deretter ved romtemperatur i ca. 15 timer. Løsningsmidlet fjernes deretter under vakuum, og struktur 4 renses som syreaddisjonssaltet ved omkrystallisering fra et egnet løsningsmiddel, slik som varm etanol.

I trinn D utføres den eventuelle reduksjon ved behandling av sykliseringsproduktet (3) med et egnet reduksjonsmiddel under dannelsen av forbindelsen av formel I hvori X inneholder en alkohol, heretter struktur (5).

I trinn D oppløses f.eks. sykliseringsproduktet (3) i et egnet, vannfritt, organisk løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran, under en atmosfære av inert gass, slik som nitro-

gen. Til løsningen tilsettes det 2 ekvivalenter av et egnet reduksjonsmiddel, slik som litiumaluminiumhydrid, og reaksjonsblandingen tillates å omrøres ved romtemperatur i fra 1 til 4 timer. Reaksjonen stanses ved sekvensvis tilsetning av vann, 10% natriumhydroksid og deretter ytterligere vann i et forhold på 1,0:1,5:3,0 på volumbasis, hvori den første tilsetning av vann er ekvivalent med mengden litiumaluminiumhydrid anvendt på vektbasis. Eksempelvis krever 1 g litiumaluminiumhydrid 1 ml vann. Den resulterende struktur 5 isoleres deretter ved ekstraksjon som den frie base. Den renses deretter ved flashkromatografi med et egnet elueringsmiddel, slik som en 40:60 til 100:0 blanding av etylacetat:heksan. Den frie base omdannes deretter til syreaddisjonssaltet av struktur (5) ved behandling med en egnet syre, slik som saltsyre, og omkrystalliseres fra et egnet løsningsmiddel, slik som acetonitril/-etanol.

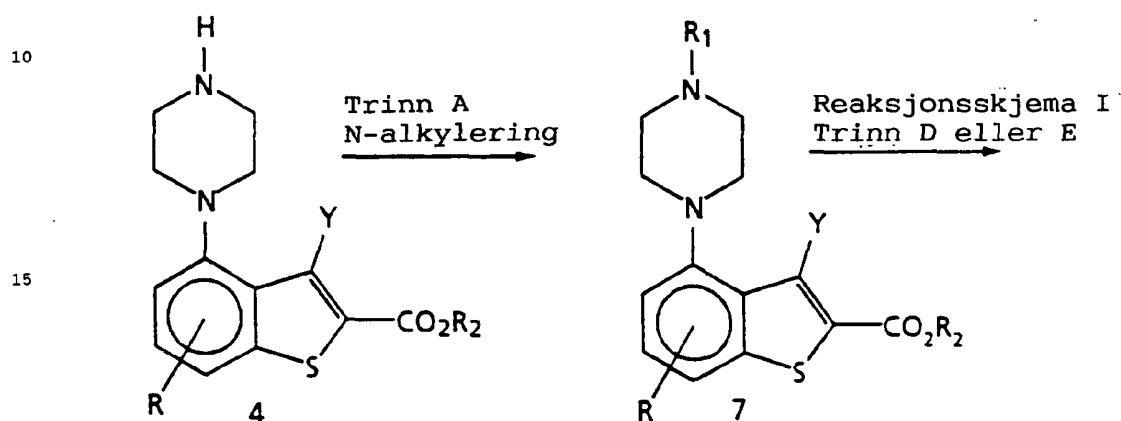
Den valgfrie aminolyse i trinn E utføres hvis X skal være representert ved en nitril- eller amidofunksjon. I trinn E utføres aminolysen ved generelt å følge prosedyren ifølge Weinreb et al., Tetrahedron Lett. 1977, 4171 og Syn. Comm. 1982, 12, 989. Behandling av sykliseringsproduktet beskrevet ved struktur 3 med en egnet aminkilde i nærvær av trimetylaluminium, gir amidet eller nitrilet vist ovenfor som struktur 6a eller 6b. Eksempler på egnede aminkilder er ammoniumklorid, anilin, benzylamin, metylamin, dimetylamin, etylamin, syklopropylamin, sykloheksylamin og lignende.

I trinn E behandles f.eks. en egnet aminkilde slik som ammoniumklorid, med en ekvivalent trimetylaluminium i et egnet, vannfritt, organisk løsningsmiddel, slik som diklorometan. Etter at gassutviklingen avtar (5 til 30 minutter), tilsettes 0,2 til 1,0 molarekvivalenter av sykliseringsproduktet beskrevet ved (3), og reaksjonsblandingen kokes under tilbakeløpskjøling i ca. 10 til 20 timer. Etter avkjøling stanses reaksjonen forsiktig med vann. Nitrilet og amidet beskrevet ved struktur (6a) og (6b), isoleres ved ekstraksjon. De separeres deretter og renses som de frie baser ved flashkromatografi med et egnet elueringsmiddel, slik som en 40:60 til 100:0 blanding av etylacetat:heksan. De omdannes deretter

til syreaddisjonssaltene av strukturene (6a) og (6b) ved behandling med en egnet syre, slik som saltsyre, og tritureres med et egnet løsningsmiddel, slik som eter.

Substituentene ved 4-stillingen av piperazinringen
5 kan lett modifiseres som vist nedenfor i reaksjonsskjema II.

Reaksjonsskjema II



I trinn A kan det avbeskyttede produkt beskrevet ved struktur (4) fremstilt i reaksjonsskjema I, behandles med et egnet, substituert alkylhalogenid under milde, basiske betingelser, under dannelse av det N-alkylerte produkt av formel I, heretter struktur (7). Eksempler på egnede, substituerte alkylhalogenider er 1-brom-3-fenylpropan, (2-brometyl)benzen, 1-brom-4-butylbenzen, 4-metoksyfenetylbromid, 6-brom-N-fenyl-1-heksanamid, 7-brom-N-(4-metylfenyl)-1-heptanamid og lignende.

I trinn A oppløses f.eks. syreaddisjonssaltet av det avbeskyttede produkt beskrevet ved struktur (4), i et egnet, vannfritt, organisk løsningsmiddel, slik som dimetylsulfoksid eller dimetylformamid. En ekvivalent av et egnet, substituert alkylhalogenid, slik som 1-brom-3-fenylpropan, tilsettes, etterfulgt av to ekvivalenter av en egnet, mild base, slik som natriumbikarbonat. Reaksjonsblandingen oppvarmes til ca. 80°C i ca. 15 til 20 timer. Etter avkjøling isoleres deretter det N-alkylerte produkt beskrevet ved struktur (7), ved ekstraksjon som den frie base. Det renses deretter ved flashkromato-

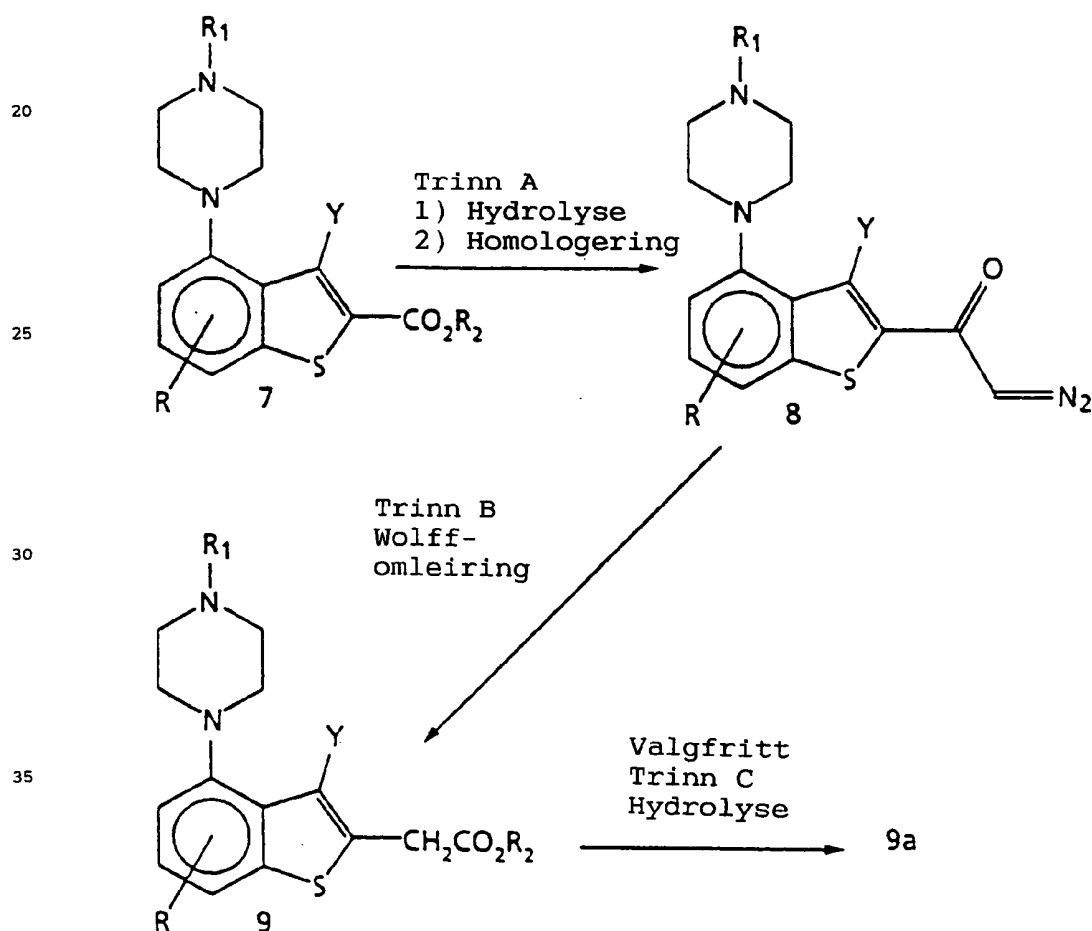
grafi med et egnet elueringsmiddel, slik som en 20:80 til 100:0 blanding av etylacetat:heksan. Den frie base omdannes deretter til syreaddisjonssaltet av struktur (7) ved behandling med en egnet syre, slik som saltsyre, og omkrystalliseres
 5 fra et egnet løsningsmiddel, slik som metanol eller metanol:-acetonitril.

Det N-alkylerte produkt beskrevet ved struktur (7), kan deretter omdannes til alkoholen av struktur (5), amidet av struktur (6b) eller nitrilet av struktur (6a) ved å følge
 10 trinnene D eller E i reaksjonsskjema I, som tidligere er blitt beskrevet, hvori R_5 er erstattet med R_1 .

Ved å følge den prosedyre som er beskrevet i reaksjonsskjema III, kan forbindelsen av formel I hvori $n = 1$ og $X_1 = CO_2R_2$, fremstilles.

15

Reaksjonsskjema III



I trinn A1 kan esteren i struktur (7) hydrolyseres til karboksylsyren ved teknikker velkjente innen faget. Eksempelvis kan esteren (7) behandles med 1 ekvivalent av en egnet base, slik som litiumhydroksid i et egnet, vannblandbart løsningsmiddel, slik som metanol eller tetrahydrofuran. Etter 12 til 48 timer behandles reaksjonsblandingen med 1 ekvivalent av en egnet, vandig syre, slik som saltsyre, og konsentreres deretter under vakuum. Residuet kan renses ved kromatografi med et egnet elueringsmiddel, slik som 5:95 eddiksyre:acetonitril, under dannelse av karboksylsyrederivatet av struktur (7) hvori $R_2 = H$.

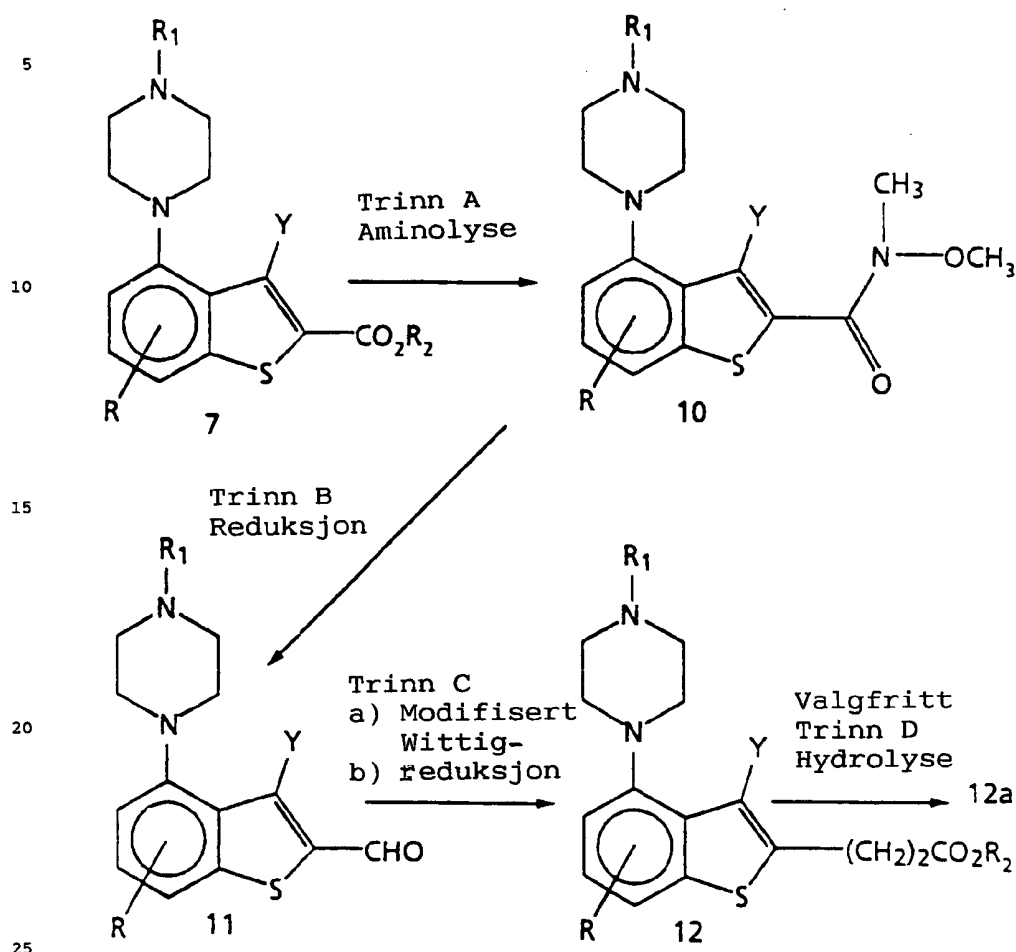
I trinn A2 kan en karbonhomologering av syren utføres ved først å oppløse karboksylsyren av struktur (7) i et egnet, organisk løsningsmiddel, slik som diklormetan i en konsentrasjon på 0,2 til 1,0 M. Denne løsning kan deretter behandles med én ekvivalent tionylklorid og en katalytisk mengde av dimetylformamid under dannelse av syrekloridet av struktur (7) hvori $R_2 = Cl$. Det organiske løsningsmiddel fjernes under vakuum, og det urene syreklorid oppløses i vannfri eter (0,1 til 1,0 M) og behandles med en løsning av diazometan i eter inntil diazometanet ikke lenger absorberes. Alfa-diazoketonet beskrevet ved struktur (8), isoleres deretter ved teknikker velkjente innen faget.

I trinn B kan alfa-diazoketonet (8) gjennomgå en Wolff-omleiring ved behandling med etanol og sølvbenzoat som beskrevet av V. Lee og M.S. Newman, Organic Syntheses 1970, 50, 77, under dannelse av den én-karbons homologerte ester beskrevet ved struktur (9).

I valgfritt trinn C kan den én-karbons homologerte ester beskrevet ved struktur (9), omdannes til karboksylsyren (9a) hvori $R_2 = H$ ved å følge generelt den prosedyre som er beskrevet tidligere i reaksjonsskjema III, trinn A1.

Ved å følge prosedyren beskrevet i reaksjonsskjema IV, kan forbindelser av formel I hvori $n = 2$ og $X_1 = CO_2R_2$, fremstilles.

Reaksjonsskjema IV



I trinn A gir aminolyse av struktur (7) ved generelt å følge den prosedyre som tidligere er beskrevet i reaksjonsskjema I, trinn E, hvori det anvendte amin er N-metyl-O-metylhydroksylamin, amidet av struktur (10). Alternativt kan syrekloridmellomproduktet beskrevet i reaksjonsskjema III, trinn A2, hvori $R_2 = Cl$, oppløses i et egnet, organisk løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran, og behandles med N-metyl-O-metylhydroksylamin under dannelse av amidet av struktur (10).

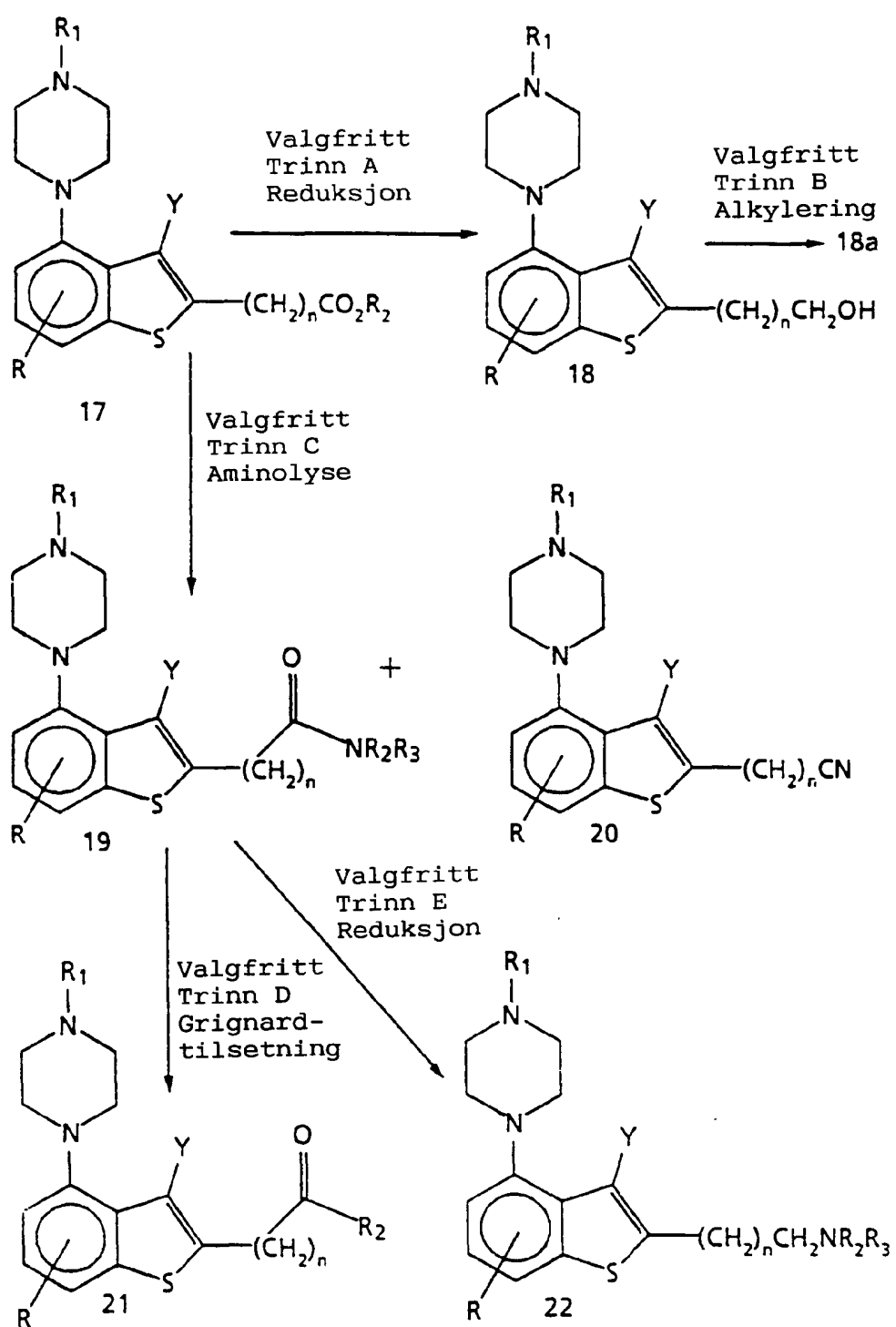
I trinn B kan amidet av struktur (10) deretter reduseres til aldehydet beskrevet ved struktur (11) ved behandling med 1-3 ekvivalenter diisobutylaluminiumhydrid som beskrevet i Tetrahedron Lett. 1984, 25(15), 1561, eller ved behandling med

1-3 ekvivalenter litiumaluminiumhydrid i tetrahydrofuran som beskrevet i Tetrahedron Lett. 1989, 30(29), 3779.

I trinn C kan aldehydet av struktur (11) gjennomgå en to-karbons homologering via en modifisert Wittig-reaksjon som
5 beskrevet av W.S. Wadsworth, Organic Synthesis 1977, 25, 73, eller alternativt ved prosedyren ifølge A. Suzuki et al., Tetrahedron Lett. 1989, 30(38), 5153. Behandling av aldehydet (11) med et egnet, substituert fosfonatanion gir γ,β -umettet ester. Denne kan reduseres ved behandling med et egnet reduk-
10 sjonsmiddel, slik som nikkelborhydrid som beskrevet i J. Chem. Soc., Perkin Transactions I 1982, 2405, under dannelsen av den mettede ester beskrevet ved struktur (12).

I valgfritt trinn D kan den mettede ester (12) omdannes til den mettede karboksylsyre (12a) hvori $R_2 = H$ ved å
15 følge generelt den prosedyre som er beskrevet tidligere i reaksjonsskjema III, trinn A1.

Ved å følge prosedyren angitt i reaksjonsskjema VI, kan forbindelsene av formel I hvori $X = -(CH_2)_nX_1$, fremstilles.

Reaksjonsskjema VI

I valgfritt trinn A kan esteren beskrevet ved struktur (17) hvori $n = 0-2$, som kan fremstilles som beskrevet i reaksjonsskjema I-III, reduseres til alkoholen beskrevet ved struktur (18) ved generelt å følge den prosedyre som er beskrevet i reaksjonsskjema I, trinn D.

I valgfritt trinn B kan alkoholen (18) alkyleres ved generelt å følge den prosedyre som er beskrevet i reaksjonsskjema V, trinn D, under dannelselse av en tilsvarende eter (18a).

I valgfritt C kan esteren beskrevet ved struktur (17), gjennomgå en aminolyse ved generelt å følge den prosedyre som er beskrevet i reaksjonsskjema I, trinn E, under dannelselse av amidet av struktur (19) og nitrilet av struktur (20).

I valgfritt D kan amidet (19) hvori $R_2 = OCH_3$ og $R_3 = CH_3$, gjennomgå en Grignard-addisjon ved generelt å følge prosedyren beskrevet i reaksjonsskjema V, trinn A, under dannelselse av ketonet av struktur (21).

I valgfritt trinn E kan amidet (19) reduseres til aminet av struktur (22). Eksempelvis oppløses amidet (19) i et egnet, organisk løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran, til en konsentrasjon på 0,2-1,0 M og behandles med 2-4 ekvivalenter av et egnet reduksjonsmiddel. Eksempler på et egnet reduksjonsmiddel er litiumaluminiumhydrid, diisobutylaluminiumhydrid og lignende. Reaksjonsblandingen oppvarmes under en inert atmosfære slik som nitrogen, til 40°C til tilbakeløps-temperaturen i 4-48 timer. Reaksjonen stanses, og det urene produkt isoleres ved generelt å følge prosedyren beskrevet i reaksjonsskjema I, trinn D. Det urene produkt renses ved flashkromatografi under anvendelse av et egnet elueringsmiddel slik som dietylamin:etanol:etylacetat, 10:50:50 under dannelselse av aminet av struktur (22).

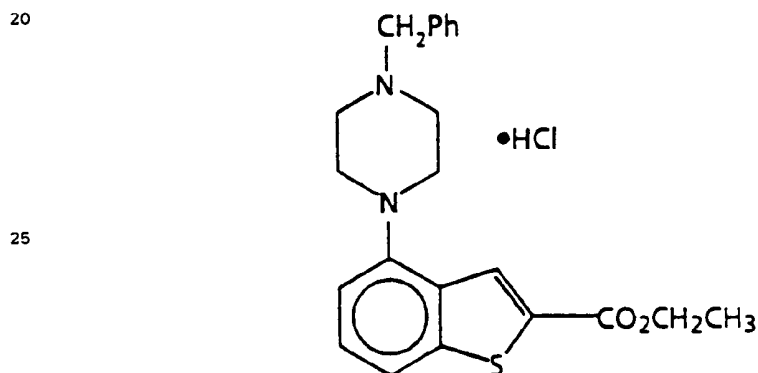
Utgangsmaterialene og reagensene for anvendelse i reaksjonsskjema I-VI er lett tilgjengelige for fagmannen.

De etterfølgende eksempler representerer typiske synteser som beskrevet ved reaksjonsskjema I og II. Som anvendt i de etterfølgende eksempler, har følgende uttrykk de angitte betydninger: "g" angir gram, "mg" angir milligram, "mmol" angir millimol, "ml" angir milliliter, "°C" angir grader Celsius, "TLC" angir tynnsjiktskromatografi, " R_f " angir retensjonsfak-

tor, "µl" angir mikroliter, "δ" angir deler pr. million nedfelt fra tetrametylsilan og "Ph" angir en fenylring når den er vist i en struktur.

I de etterfølgende eksempler er forbindelsenes bindende affinitet for både 5HT_{1A}-reseptoren og 5HT_{1D}-reseptorer angitt. Forbindelsenes affinitet for 5HT_{1D}-setet ble bestemt ved bindingsprosedyren ifølge Peroutka et al. som rapportert i European Journal of Pharmacology, vol. 163, s. 133-166 (1989). Forbindelsenes affinitet for 5HT_{1A}-reseptoren ble bestemt ved prosedyren ifølge Gozlan et al., som angitt i Nature, vol. 305, s. 140-142 (1983). Hvor multiple bestemmelser av den bindende affinitet er blitt utført, er middelverdien angitt etterfulgt av antall bestemmelser i parentes. Også PA₂-verdien for det safenøse venepreparat som beskrevet i foreliggende beskrivelse, er angitt, etterfulgt av egen-(agonist)aktiviteten i parentes, uttrykt som en prosent.

Eksempel 1



30

Fremstilling av etyl-4-[4-(fenylmetyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-karboksylat-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, trinn A: Kombiner 2,6-difluorbenzaldehyd (5,00 g, 35,2 mmol), 1-benzylpiperazin (7,30 ml, 42,2 mmol) og kaliumkarbonat (5,83 g, 42,2 mmol) i 10 ml tørt N,N-dimetylformamid under en nitrogenatmosfære. Oppvarm reaksjonsblandingen til 80°C i 4 timer. Avkjøl reaksjonsblandingen

til romtemperatur (20°C) og omrør over natten. Stans reaksjonen med 100 ml vann og ekstraher med 3 x 100 ml etylacetat. Kombiner de organiske ekstrakter, vask med 4 x 100 ml mettet ammoniumklorid, tørk over vannfritt magnesiumsulfat/natriumsulfat, filtrer og konsentrer under vakuum under dannelse av det urene produkt som en gul olje. Rens det urene materiale ved flashkromatografi (etylacetat:heksan, 30:70, TLC R_f = 0,40) etterfulgt av omkrystallisering fra 50 ml varmt etylacetat. Oppsamle krystallene ved sugfiltrering og skyll med heksan under dannelse av 5,16 g. Konsentrer modervæsken og omkrystalliser det faste materiale fra 15 ml etylacetat. Isoler krystallene som ovenfor under dannelse av 1,71 g. Gjenta den ovenfor angitte fremgangsmåte under dannelse av ytterligere 0,95 g. Dette gir 2-fluor-6-[4-benzylpiperazin-1-yl]benzaldehyd (7,82 g) som gule krystaller, sm.p. 94-95°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 10,26, (1 H, s), 7,44 (1 H, td, J = 8,1, 6,3 Hz), 7,34 (4 H, m), 7,29 (1 H, m), 6,84 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 6,74 (1 H, dd, J = 8,3, 8,0 Hz), 3,59 (2 H, s), 3,12 (4 H, m), 2,66 (4 H, m); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 187,63, 187,56, 165,73, 162,27, 155,82, 137,82, 135,62, 135,46, 129,20, 128,27, 127,18, 116,91, 116,82, 114,26, 114,22, 109,38, 109,09, 62,95, 53,51, 52,96; ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -115,94 (m); IR (KBr) 2825, 1690, 1607, 1462, 1005 cm^{-1} ; EI/MS (70 eV) 298 (80%), 91 (100%).

Anal. beregn. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}$:

C 72,45; H 6,43; N 9,38.

Funnet: C 72,31; H 6,58; N 9,27.

Reaksjonsskjema I, trinn B: Oppløs 2-fluor-6-[4-benzylpiperazin-1-yl]benzaldehyd (7,73 g, 25,9 mmol) i 130 ml tørt N,N-dimetylformamid under en nitrogenatmosfære. Tilsett etyl-2-merkaptacetat (4,30 ml, 38,9 mmol) og natriumhydrid (1,55 g av en 60% mineraloljedispersjon, 38,9 mmol) og omrør ved romtemperatur i 6 timer. Tilsett 60 ml 10% natriumhydroksid og ekstraher reaksjonsblandingen med 4 x 100 ml eter. Kombiner de organiske ekstrakter, skyll med 2 x 200 ml vann, 100 ml saltvann, tørk over vannfritt magnesiumsulfat/natriumsulfat, filtrer og konsentrer under vakuum under dannelse av det urene produkt som en gul olje. Rens det urene materiale

ved flashkromatografi (etylacetat:heksan, 20:80, TLC R_f = 0,60) og omkrystalliser fra 25 ml acetonitril. Oppsamle krystallene ved sugfiltrering under dannelse av 8,12 g. Konsentrer moder-
væsken og omkrystalliser residuet som ovenfor under dannelse
5 av ytterligere 0,60 g. Dette gir den frie base av tittelfor-
bindelsen (8,72 g) som oransje krystaller, sm.p. 81-83°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,11 (1 H, s), 7,48 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,32 (6 H, m), 6,88 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 4,40 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 3,63 (2 H, s), 3,19 (4 H, t, J = 4,75 Hz),
10 2,72 (4 H, t, J = 4,75 Hz), 1,42 (3 H, t, J = 7,2 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 162,93, 150,22, 143,77, 137,98, 133,37, 131,90, 129,27, 128,62, 128,29, 127,88, 128,17, 116,81, 112,68, 63,14, 61,52, 53,37, 52,38, 14,36; IR (KBr) 2937, 1709, 1257, 1243, 1243, 1230 cm^{-1} ; EI/MS (70 eV) 380 (90%), 91 (100%).

15 Anal. beregn. for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$:

C 69,45; H 6,37; N 7,36.

Funnet: C 69,27; H 6,47; N 7,41.

Oppløs den frie base av den ovenfor angitte forbin-
20 delse (2,00 g, 5,3 mmol) i 50 ml etanol og tilsett 5,5 ml
1,0 M saltsyre til løsningen. Konsentrer under vakuum og om-
krystalliser residuet med acetonitril under dannelse av
1,89 g av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale,
sm.p. 232-234°C.

25 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,42 (1 H, bs), 8,09 (1 H, s),
7,74 (3 H, m), 7,49 (4 H, m), 7,04 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 4,43
(2 H, d, J = 4,94 Hz), 4,37 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 3,54 (2 H,
bd), 3,34 (4 H, m), 2,51 (2 H, m), 1,35 (3 H, t J = 7,1 Hz);
 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 161,93, 148,33, 142,85, 132,64, 131,98,
30 131,60, 129,71, 129,54, 128,82, 128,40, 127,92, 118,05,
113,71, 61,58, 58,70, 50,86, 14,25; IR (KBr) 1718, 1246,
753 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 380 (100%).

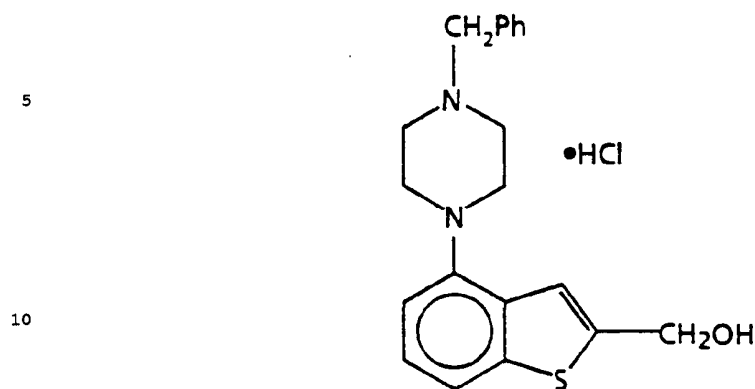
IC_{50} = > 1000 nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

IC_{50} = > 1000 nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

35 Anal. beregn. for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$:

C 63,37; H 6,06; N 6,72.

Funnet: C 63,23; H 6,12; N 6,57.

Eksempel 2

15 Fremstilling av 4-[4-(fenylmetyl)-1-piperazinyll]benzo[b]tio-
fen-2-metanol-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, trinn D: Oppløs etyl-4-[4-(fen-ylmetyl)-1-piperazinyll]benzo[b]tiofen-2-karboksylat (1,50 g, 3,94 mmol fremstilt i eksempel 1) i 40 ml tørt tetrahydrofuran. Tilsett litiumaluminiumhydrid (0,30 g, 7,89 mmol) og omrør reaksjonsblandingen ved 20°C under en nitrogenatmosfære i 26 timer. Oppvarm reaksjonsblandingen til tilbakeløpskokning i 3 timer. Tilsett etter avkjøling til romtemperatur 0,3 ml vann, 0,45 ml 10% natriumhydroksid og ytterligere 1,8 ml vann. Fortynn reaksjonsblandingen med 50 ml vann og ekstraher med 3 x 50 ml eter. Kombiner de organiske ekstrakter, vask med 50 ml saltvann, tørk over vannfritt magnesiumsulfat/natriumsulfat, filtrer og konsentrer under vakuum. Rens det urene, gule residuum ved flashkromatografi (etylacetat:-heksan, 40:60, TLC R_f = 0,30, så 100:0) under dannelsen av den frie base som et blekt, gult, fast materiale. Oppløs dette i 50 ml varm etanol, tilsett 4 ml 1 M saltsyre og konsentrer under vakuum. Omkrystalliser residuet fra 15 ml acetonitril og 20 ml etanol under dannelsen av 1,08 g av tittelforbindelsen som gule krystaller, sm.p. 229-231°C.

35 ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,60 (3 H, m), 7,53 (3 H, m), 7,34 (1 H, s), 7,25 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 6,96 (1 H, dd, J = 0,7, 7,7 Hz), 4,86 (2 H, d, J = 0,9 Hz), 3,53 (6 H, bm), 3,31 (2 H, bm); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 147,41, 146,92, 142,80, 135,35, 132,55, 131,39, 130,43, 130,18, 125,92, 119,38, 113,91, 61,63, 60,74,

53,35, 50,25; IR (KBr) 3386, 1456, 951 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 321 (100%), 339 (95%).

IC_{50} = 35 nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

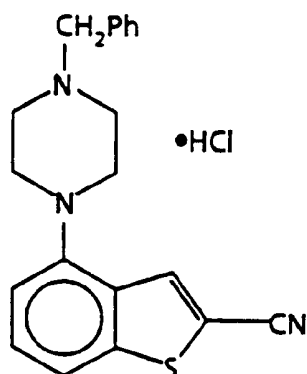
IC_{50} = 760 nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{HCl} \cdot 0,05 \text{ CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$:

C 64,01; H 6,24; N 7,43.

Funnet: C 64,06; H 6,30; N 7,03.

Eksempel 3



Fremstilling av 4-[4-(fenylmetyl)-1-piperazinyll]benzo[b]tiofen-2-nitril-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, trinn E: Tilsett trimetylalu-
 minium (11,8 ml av en 2 M løsning i toluen, 23,7 mmol) til
 tørt ammoniumklorid (1,27 g, 23,7 mmol) i 155 ml vannfritt
 diklormetan ved romtemperatur. Tilsett etter 33 minutter etyl-
 4-[4-(fenylmetyl)-1-piperazinyll]benzo[b]tiofen-2-karboksylat
 (3,00 g i 27 ml diklormetan, 7,89 mmol, fremstilt i eksempe-
 1) og oppvarm til tilbakeløpskokning under nitrogen i
 21 timer. Avkjøl reaksjonsblandingen, hell forsiktig over i
 250 ml vann og ekstraher med 3 x 100 ml diklormetan. Kombiner
 de organiske ekstrakter og vask med 100 ml saltvann, tørk over
 vannfritt magnesiumsulfat/natriumsulfat, filtrer og konsentrer
 under vakuum. Separer den frie base fra den resulterende blan-
 ding ved flashkromatografi (etylacetat:heksan, 40:60, TLC R_f =
 0,4, deretter 100:0) under dannelse av 0,62 g. Oppløs den frie
 base i 25 ml etanol, behandle med 2 ml 1 M saltsyre og konsen-
 trer under vakuum. Triturer det faste materiale med 20 ml eter

og oppvarm til 150°C i 3 dager under vakuum under dannelse av 0,68 g av tittelforbindelsen som et brunt, fast materiale, sm.p. 256-259°C spaltn.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,56 (1 H, bs), 8,49 ((1 H, s),
 5 7,80 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,71 (2 H, bs), 7,57-7,49 (4 H, m),
 7,06 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 4,43 (2 H, bs), 3,57 (2 H, bm),
 3,37 (6 H, bm); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 148,05, 142,50, 134,81,
 131,60, 131,43, 131,33, 129,51, 129,26, 128,73, 117,49,
 114,74, 113,85, 107,07, 58,51, 50,74, 48,27; IR (KBr) 1564,
 10 1456, 953, 699 cm^{-1} ; EI/MS (70 eV) 333 (54%), 91 (100%).

IC_{50} = 180 nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

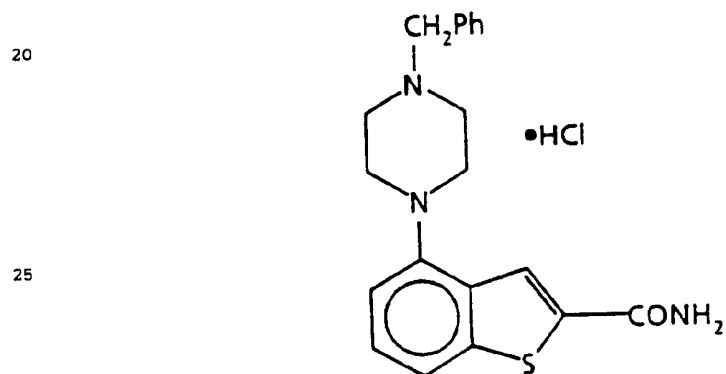
IC_{50} = > 1000 nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$:

C 64,95; H 5,46; N 11,36.

15 Funnet: C 65,06; H 5,52; N 11,11.

Eksempel 4



30 Fremstilling av 4-[4-(fenylmetyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tio- fen-2-karboksamid-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, trinn E: Den frie base av tittelforbindelsen ble også fremstilt fra reaksjonen i eksempel 3 og ble separert fra blandingen ved flashkromatografi (etylacetat:heksan, 40:60, TLC R_f = -0,1, deretter 100:0) under dannelse av 2,26 g. Oppløs den frie base i 100 ml etanol, behandle med 6,5 ml 1 M saltsyre og konsentrer under vakuum.
 35 Triturer det faste materiale med 40 ml eter under dannelse av 2,28 g av tittelforbindelsen som et blekt, gult pulver, sm.p.

192-195°C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,51 (1 H, bs), 8,40 (1 H, s), 8,15 (1 H, s), 7,69 (4 H, m), 7,49 (3 H, m), 7,38 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 6,95 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 4,46 (2 H, d, J = 5,1 Hz), 3,43 (8 H, m); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 163,20, 147,57, 141,97, 139,13, 133,04, 131,54, 129,58, 129,59, 128,77, 126,95, 123,06, 117,46, 112,69, 58,47, 55,98, 50,86, 48,14; IR (KBr) 1658, 1604, 1567, 1458, 1390, 953 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 352 (100%).

IC_{50} = 1,6 (2) nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

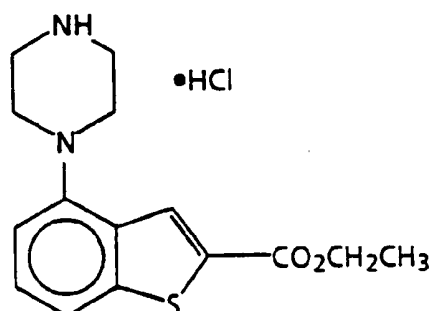
IC_{50} = 52 nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS} \cdot \text{HCl} \cdot 0,5 \text{ CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$:

C 61,38; H 6,15; N 10,22.

Funnet: C 61,09; H 6,09; N 10,29.

Eksempel 5



Fremstilling av etyl-4-(1-piperazinyl)benzo[b]tiofen-2-karboksylat-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, trinn C: Oppløs etyl-4-[4-(fen-ylmetyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-karboksylat (2,00 g, 5,26 mmol, fremstilt i eksempel 1) i 40 ml 1,2-dikloretan under en nitrogenatmosfære og avkjøl løsningen med et isbad. Tilsett 1-kloretylklorformiat (1,40 ml, 13,1 mmol) og oppvarm reaksjonsblandingen til romtemperatur (20°C). Omrør i 30 minutter og oppvarm deretter reaksjonsblandingen til tilbakeløpskokning i 4,5 timer. Konsentrer etter avkjøling under vakuum og tilsett 40 ml etanol til residuet, kok under tilbakeløpskjøling i 1,5 timer under nitrogen og omrør deretter

ved romtemperatur i 15 timer. Konsentrer under vakuum og omkrystalliser residuet fra 50 ml varm etanol. Oppsamle produktet ved sugfiltrering og vask med eter under dannelsen av 1,14 g av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale, sm.p. 238-240°C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,43 (2 H, bs), 8,13 (1 H, s), 7,75 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,49 (1 H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,06 (1 H, d, $J = 7,5$ Hz), 4,37 (2 H, q, $J = 7,1$ Hz), 3,34 (8 H, bs), 1,35 (3 H, t, $J = 7,1$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 161,90, 148,81, 142,84, 132,69, 131,91, 128,35, 128,01, 117,91, 113,64, 61,50, 48,88, 43,01, 14,17; IR (KBr) 1711, 1281, 1246, 756 cm^{-1} ; EI/MS (70 eV) 290 (55%), 248 (100%).

$\text{IC}_{50} = 89$ nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

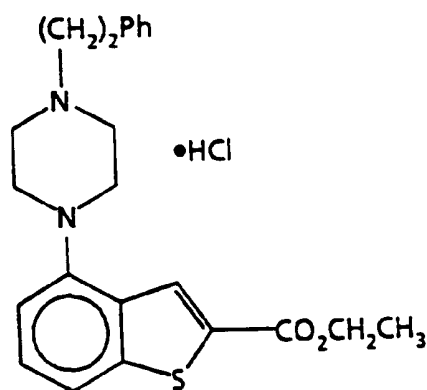
$\text{IC}_{50} = 47$ nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0,75 \text{ H}_2\text{O}$:

C 52,94; H 6,08; N 8,23.

Funnet: C 53,00; H 6,15; N 8,01.

Eksempel 6



Fremstilling av etyl-4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-karboksylat-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, trinn A: Kombiner 2,6-difluorbenzenaldehyd (7,48 g, 52,3 mmol) og 1-(2-fenyletyl)piperazin (10,94 g, 57,5 mmol) [utvikling av varme]. Tilsett 55 ml tørt dimetylformamid og kaliumkarbonat (7,95 g, 57,5 mmol). Oppvarm under omrøring reaksjonsblandingen til 75-85°C i 7 timer under nitrogen. Tilsett 200 ml isvann og ekstraher reaksjonsblandin-

gen med 250 ml eter. Vask den organiske ekstrakt med 2 x 50 ml saltvann, tørk over vannfritt magnesiumsulfat, filtrer og konsentrer under vakuum under dannelsen av en brun olje som stivner ved henstand. Rens ved flashkromatografi (etylacetat:-
 5 heksan, 50:50, TLC R_f = 0,3, deretter 100:0) under dannelsen av 10,24 g 4-(2-fenyletyl)-1-(3-karboksy-2-fluorfenyl)piperazin som et gult, fast materiale, sm.p. 85,5-87,5°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 10,28 (1 H, s), 7,45 (1 H, dt, J = 6,4, 8,2 Hz), 7,33-7,21 (5 H), 6,86 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 6,75
 10 (1 H, dd, J = 8,2, 10,4 Hz), 3,16 (4 H, m), 2,85 (2 H, m), 2,76-2,66 (6 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 187,48, 187,41, 165,96, 162,51, 155,62, 155,57, 140,10, 135,66, 135,50, 128,74, 128,67, 128,49, 128,41, 126,11, 116,98, 116,88, 114,28, 114,24, 109,45, 109,16, 77,20, 60,28, 53,53, 53,43, 53,06,
 15 52,97, 33,57; ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -115,980 (dd, J = 32, 51 Hz); IR (CHCl_3 -løsning) 2832, 1688, 1609, 1472, 1450, 1236, 1005, 754 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 313 (100%), 221 (52%).

Anal. beregn. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}$:

C 73,05; H 6,78; N 8,97.

20 Funnet: C 72,76; H 6,79; N 8,74.

Reaksjonsskjema I, trinn B: Tilsett etylmerkaptacetat (4,93 ml, 45,0 mmol) til en omrørt løsning av 4-(2-fenyletyl)-1-(3-karboksy-2-fluorfenyl)piperazin (9,97 g,
 25 30,0 mmol) i 100 ml dimetylformamid under nitrogen. Avkjøl reaksjonsblandingen med et isbad og behandle med natriumhydrid (1,80 g av en 60% oljedispersjon, 45,0 mmol) i løpet av 3 minutter (gassutvikling). Fjern kjølebadet etter 20 minutter. Tilsett etter 6 timer en ytterligere mengde av 0,18 g
 30 natriumhydrid og 0,5 ml etylmerkaptacetat til den gule, blakke reaksjonsblanding. Omrør i 24 timer og hell over i 300 ml vann. Ekstraher med 500 ml eter, vask ekstrakten med 100 ml vann, 100 ml saltvann, tørk over vannfritt magnesiumsulfat, filtrer og konsentrer under vakuum. Rens residuet ved
 35 flashkromatografi (etylacetat:heksan, 50:50, TLC R_f = 0,6) under dannelsen av 10,15 g av den frie base av tittelforbindelsen som et gult, fast materiale, sm.p. 97,5-100,0°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,13 (1 H, s), 7,49 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,38 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,34-7,31 (6 H), 6,91

(1 H, d, $J = 7,5$ Hz), 4,40 (2 H, q, $J = 7,1$ Hz), 3,22 (4 H, m), 2,89-2,72 (8 H), 1,42 (3 H, t, $J = 7,1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 162,86, 150,09, 143,76, 140,21, 133,34, 131,95, 128,67, 128,53, 128,38, 127,84, 126,06, 116,86, 112,67, 61,47, 60,44, 53,42, 52,34, 33,62, 14,31; IR (CHCl_3 -løsning) 2824, 1707, 1456, 1283, 1258, 1238 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 395 (100%), 303 (70%).

$\text{IC}_{50} = 37$ nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

$\text{IC}_{50} = 108$ nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$:

10 C 70,02; H 6,64; N 7,10.

Funnet: C 69,82; H 6,73; N 7,11.

Alternativ metode for fremstilling av tittelforbindelsen

Reaksjonsskjema II, trinn A: Oppløs etyl-4-(1-piperazinyl)benzo[b]tiofen-2-karboksylat-monohydroklorid (2,50 g, 8,61 mmol, fremstilt i eksempel 5) i 45 ml dimetyl-sulfoksid, tilsett (2-brometyl)benzén (1,20 ml, 8,61 mmol) og natriumbikarbonat (0,72 g, 8,6 mmol). Omrør reaksjonsblandingen over natten ved romtemperatur og deretter ved 80°C i 4 timer. Tilsett etter avkjøling 50 ml mettet natriumbikarbonat, 150 ml vann og ekstraher med 4 x 100 ml eter. Kombiner eterekstraktene, vask med 100 ml vann, 100 ml saltvann, tørk over vannfritt magnesiumsulfat/natriumsulfat, filtrer og konsentrer under vakuum. Rens residuet ved flashkromatografi (etylacetat:heksan, 20:80, TLC $R_f = 0,5$, deretter 40:60) under dannelse av 2,20 g av den frie base som oransje krystaller. Oppløs 0,95 g av den frie base i 2 ml diklormetan og 50 ml etanol, tilsett 2,5 ml 1 M saltsyre og konsentrer under vakuum. Triturer det faste materiale med 20 ml eter under dannelse av 0,96 g av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale, sm.p. 237-240°C.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,42 (1 H, bs), 8,11 (1 H, s), 7,77 (1 H, d, 8,2 Hz), 7,47 (1 H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,33 (5 H, m), 7,08 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz), 4,37 (2 H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,66 (2 H, bd), 3,57 (2 H, bd), 3,39 (6 H, m), 3,16 (2 H, m), 1,35 (3 H, t, $J = 7,0$ Hz); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 161,88, 148,25, 142,82, 137,08, 132,63, 131,98, 128,66, 128,34, 127,83, 126,79, 118,00, 113,70, 61,50, 56,22, 51,05, 48,83, 29,26, 14,18; IR (KBr) 1709, 1245, 755 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 395 (100%),

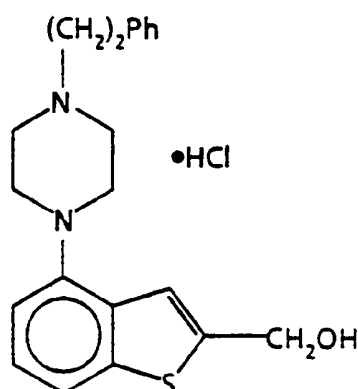
303 (85%).

Anal. beregn. for $C_{23}H_{26}N_2O_2S \cdot HCl$:

C 64,10; H 6,33; N 6,50.

Funnet: C 64,08; H 6,30; N 6,72.

Eksempel 7



Fremstilling av 4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tio- fen-2-metanol-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, trinn D: På analog måte med eksempel 2 ble 1,05 g av tittelforbindelsen som et brunt, fast materiale fremstilt fra etyl-4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-karboksylat (1,20 g, 3,04 mmol, fremstilt i eksempel 7) og litiumaluminiumhydrid (0,23 g, 6,08 mmol); smp. 230-232°C.

1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,31 (1 H, bs), 7,62 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,32 (7 H, m), 6,95 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 4,76 (2 H, s), 3,69 (2 H, bd), 3,55 (2 H, bd), 3,40 (6 H, m), 3,21 (2 H, m); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 146,68, 146,08, 140,27, 137,07, 133,24, 128,67, 126,80, 124,60, 117,73, 112,59, 58,91, 56,19, 51,21, 48,36, 29,30; IR (KBr) 3282, 2545, 1447, 959 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 335 (100%), 353 (95%).

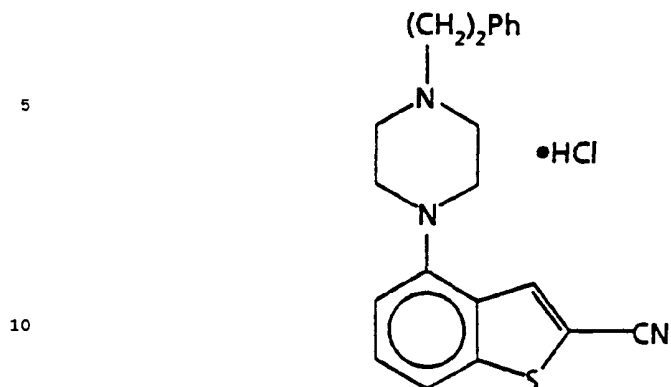
IC_{50} = 0,6 (2) nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

IC_{50} = 2,4 (2) nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $C_{21}H_{24}N_2OS \cdot HCl$:

C 64,85; H 6,49; N 7,20.

Funnet: C 64,59; H 6,46; N 7,23.

Eksempel 8

15 Fremstilling av 4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tio-
fen-2-nitril-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, trinn E: På analog måte som beskrevet i eksempel 3, ble 0,60 g av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale, smp. 252-255°C, fremstilt fra etyl-4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-karboksyat
 20 (1,73 g, 4,39 mmol, fremstilt i eksempel 6), tørt ammoniumklorid (0,70 g, 13,2 mmol) og 2 M trimetylaluminium i toluen (6,6 ml, 13,2 mmol). Den frie base ble isolert ved flashkromatografi (etylacetat:heksan, 40:60, TLC R_f = 0,4, deretter etanol:etylacetat, 50:50).

25 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,39, (1 H, bs), 8,51 (1 H, s), 7,82 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,57 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 7,34 (5H, m), 7,11 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 3,65 (4 H, m), 3,38 (6 H, m), 3,16 (2 H, m); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 148,03, 142,48, 137,05, 134,78, 131,42, 129,21, 128,65, 126,78, 117,53, 114,72,
 30 113,99, 107,11, 56,09, 51,06, 48,49, 29,26; IR (KBr) 2215, 1564, 1456, 960 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 348 (88%), 256 (100%).

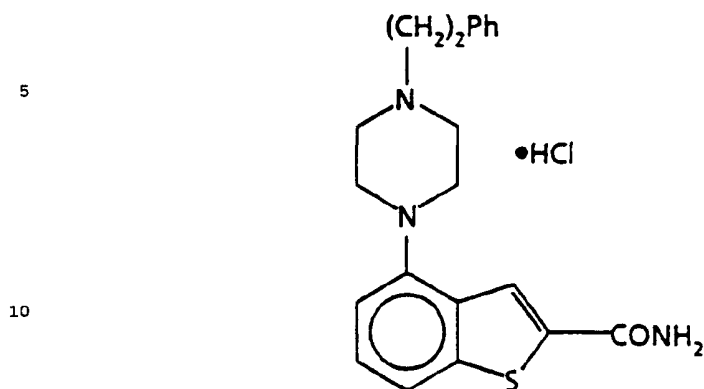
IC_{50} = 4 nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

IC_{50} = 18 (2) nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{S}\cdot\text{HCl}$:

35 C 65,70; H 5,79; N 10,94.

Funnet: C 65,44; H 5,80; N 10,92.

Eksempel 9

15 Fremstilling av 4-[4-(2-fenyletyl-1-piperazinyl]benzo[b]tio-
fen-2-karboksamid-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, Trinn E: Den frie base og tittelforbindelsen ble isolert under separasjonstrinnet i eksempel 8 ved flashkromatografi (etylacetat:heksan, 40:60, $R_f = 0,1$, deretter etanol:etylacetat, 50:50) under dannelse av 0,96 g. Oppløs den frie base i 10 ml diklormetan og 50 ml etanol. Tilsett 3 ml 1 M saltsyre og konsentrer under vakuum. Triturer det faste materiale med 50 ml eter og oppsamle ved sugfiltrering under dannelse av 0,91 g av tittelforbindelsen etter tørking under vakuum ved 120°C i 2 dager; smp. >280°C.

25 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,44 (1 H, bs), 8,42 (1 H, s), 8,20 (1 H, s), 7,67 (2 H, t, $J = 4,0$ Hz), 7,34 (6 H, m), 6,99 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz), 3,73 (2 H, bd), 3,64 (2 H, bd), 3,39 (6 H, m), 3,17 (2 H, m); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 163,21, 147,59, 141,98, 139,15, 137,05, 133,13, 128,77, 128,66, 126,96, 126,79, 123,13, 117,50, 112,77, 56,07, 51,22, 48,33, 29,36; IR (KBr) 1653, 1598, 1455, 1394 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 366 (100%).

$\text{IC}_{50} = 0,5$ nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

$\text{IC}_{50} = 1,6$ (2) nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

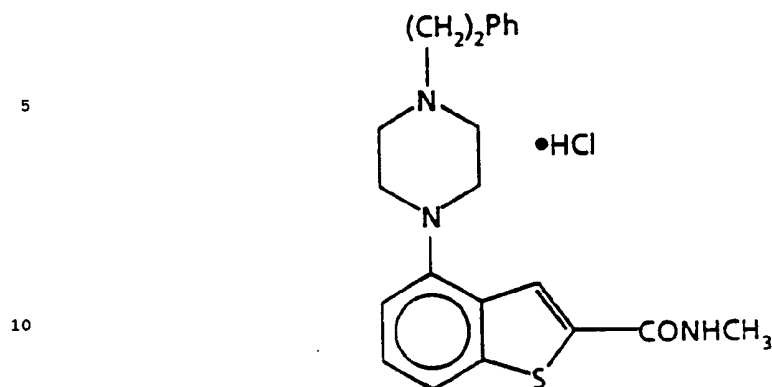
$\text{pA}_2 = 7,99$ (blokkering av 5-HT₁-lignende formidlet

35 kontraksjon i hundeoverflatevene).

Anal. beregn. for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS} \cdot \text{HCl}$:

C 62,75; H 6,03; N 10,45.

Funnet: C 62,47; H 6,10; N 10,26.

Eksempel 10

15 Fremstilling av 4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tio-
fen-2-(N-metyl)karboksamid-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, Trinn E: Tilsett til en sus-
 pensjon av metylaminhydroklorid (0,42 g, 6,0 mmol) i 10 ml
 tørt toluen trimetylaluminium (2 M løsning i toluen, 3,0 ml,
 6,0 mmol) i løpet av 5 minutter (kraftig gassutvikling). Til-
 20 sett etter 10 minutter etyl-4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazin-
 yl]benzo[b]tiofen-2-karboksylat (1,24 g, 3,0 mmol, fremstilt i
 eksempel 6). Omrør reaksjonsblandingen ved 20°C i 18 timer og
 deretter ved 60°C i 6 timer. Tilsett forsiktig 30 ml vann et-
 ter avkjøling og ekstraher med 4 x 50 ml diklormetan. Kombiner
 25 de organiske ekstrakter, tørk over vannfritt natriumsulfat,
 filtrer og konsentrer under vakuum. Rens residuet ved
 flashkromatografi (etanol:etylacetat, 0:100, TLC R_f = 0,4, der-
 etter 20:80). Oppløs den frie base i 50 ml varm etanol, til-
 sett 3,0 ml 1 M saltsyre og konsentrer under vakuum. Omkrys-
 30 talliser fra 50 ml varm acetonitril og en liten mengde eter
 under dannelsen av 1,10 g av tittelforbindelsen som et brunt,
 fast materiale, smp. 256-258°C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,36 (1 H, bs), 8,98 (1 H, m),
 8,20 (1 H, s), 7,68 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,42-7,28 (7 H),
 35 7,00 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 3,75 (2 H, m), 3,64 (2 H, m), 3,40
 (m), 3,18 (2 H, m), 2,84 (3 H, d, J = 4,5 Hz); ^{13}C NMR
 (DMSO- d_6) δ 161,81, 147,52, 141,58, 138,89, 137,03, 133,10,
 128,68, 128,66, 126,87, 126,80, 122,26, 117,52, 112,86, 56,10,
 51,27, 48,36, 29,37, 26,01; IR (KBr) 3271, 1651, 1547, 1456,

1251, 970 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 380 (100%), 288 (60%).

$\text{IC}_{50} = 1 \text{ nM}$ (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

$\text{IC}_{50} = 1 \text{ nM}$ (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

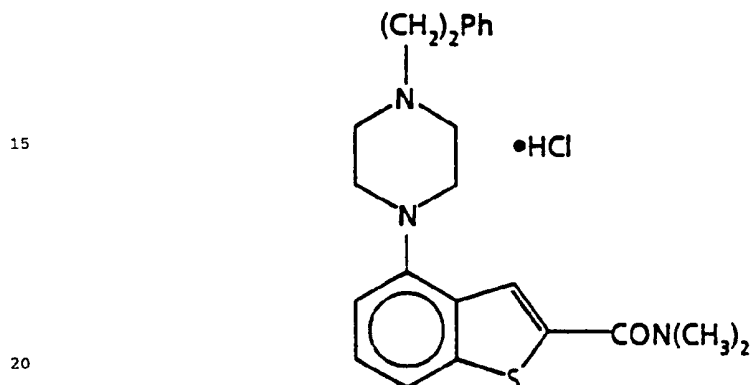
$\text{pA}_2 = 10,6$ (25%) (blokkering av 5-HT1-lignende for-
midlet kontraksjon i hundeoverflatevene).

Anal. beregn. for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS} \cdot \text{HCl}$:

C 63,53; H 6,31; N 10,10.

Funnet: C 63,45; H 6,36; N 10,40.

Eksempel 11



Fremstilling av 4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tio- fen-2-(N,N-dimetyl)karboksamid-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, trinn E: På analog måte som beskrevet i eksempel 10, ble 1,10 g av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale, smp. 253-255°C, fremstilt fra etyl-4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-karboksylat (1,24 g, 3,0 mmol, fremstilt i eksempel 6), dimetylaminhydroklorid (0,489 g, 6,0 mmol) og trimetylaluminium (2 M løsning i toluen, 3,0 ml, 6,0 mmol). Reaksjonstiden var 1,5 time ved 20°C og deretter 20 timer ved 60°C.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,48 (1 H, bs), 7,74 (1 H, s), 7,70 (1 H, d, $J = 8,1 \text{ Hz}$), 7,43-7,28 (7 H), 7,03 (1 H, d, $J = 7,6 \text{ Hz}$), 3,75 (2 H, bd), 3,64 (2 H, bd), 3,42-3,23 (m), 3,35 (6 H, s), 3,23-3,03 (bred multipllett); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 163,36, 147,44, 140,75, 137,08, 136,67, 132,56, 128,65, 126,77, 126,73, 123,16, 117,41, 113,18, 56,15, 51,07, 48,54, 29,25; IR (KBr) 1616, 1454, 1392, 752 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 394

(100%), 302 (55%).

$IC_{50} = 2,3 \text{ nM}$ (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

$IC_{50} = 3 \text{ nM}$ (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

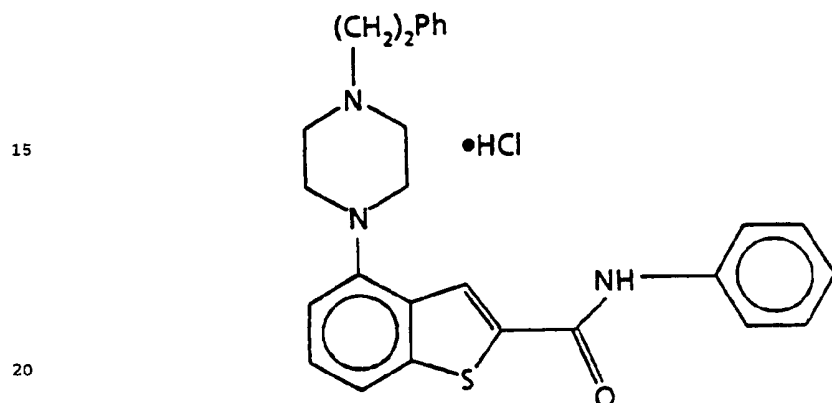
$pA_2 = 9,01$ (2%) (blokkering av 5-HT₁-lignende for-
midlet kontraksjon i hundeoverflateveve).

Anal. beregn. for $C_{23}H_{27}N_3OS \cdot HCl$:

C 64,25; H 6,56; N 9,77.

Funnet: C 64,21; H 6,60; N 9,79.

Eksempel 12



Fremstilling av 4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tio- fen-2-(N-fenyl)karboksamid-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, trinn E: Tilsett til en lø-
ning av anilin (0,41 ml, 4,5 mmol) i 10 ml tørt diklormetan
under nitrogen trimetylaluminium (2 M løsning i toluen, 2,25
ml, 4,5 mmol) i løpet av 5 minutter (langsom gassutvikling).
Tilsett etter 10 minutter etyl-4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazin-
yl]benzo[b]tiofen-2-karboksylat (1,24 g, 3,0 mmol, fremstilt i
eksempel 6). Omrør reaksjonsblandingen i 20 timer ved 20°C og
kok deretter under tilbakeløpskjøling i 8 timer og omrør i
ytterligere 18 timer ved 20°C. Hell reaksjonsblandingen over i
100 ml vann, tilsett propanol:diklormetan (20:80, 50 ml) og
omrør i 30 minutter. Separer den organiske fase og ekstraher
igjen den vandige fase med propanol:diklormetan (20:80,
50 ml). Kombiner de organiske ekstrakter, tørk over vannfritt
magnesiumsulfat, filtrer og konsentrer under vakuum. Rens
residuet ved flashkromatografi (etylacetat:heksan, 40:60, TLC

$R_f = 0,3$, deretter 50:50 etterfulgt av 100:0) under dannelse av 1,26 g av den frie base av tittelforbindelsen som et gult, fast materiale. Oppløs den frie base i 50 ml acetonitril, tilsett 3,0 ml 1 M saltsyre og konsentrer under vakuum. Triturer
 5 residuet med 30 ml eter under dannelse av 1,36 g av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale, smp. 160-166°C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,22 (1 H, bs), 10,92 (1 H, s), 8,62 (1 H, s), 7,87 (2 H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,73 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,46-7,28 (8 H), 7,16 (1 H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,04
 10 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz), 3,76-3,66 (4 H), 3,30 (2 H, m), 3,19-3,13 (2 H, m); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 160,31, 147,88, 142,00, 138,87, 138,59, 136,99, 133,19, 128,67, 128,59, 127,28, 126,80, 123,93, 123,92, 120,74, 117,57, 113,09, 56,10, 51,33, 48,48, 29,35; IR (KBr) 3431, 1649, 1599, 1539, 1440, 1319,
 15 1246, 754 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 442 (100%), 350 (40%).

$\text{IC}_{50} = 85$ nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

$\text{IC}_{50} = 220$ nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

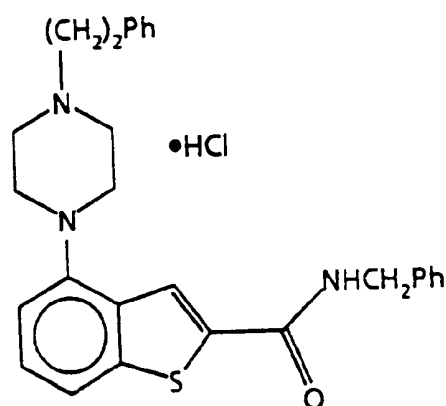
$\text{pA}_2 = 7,74$ (0%) (blokkering av 5-HT₁-lignende for-
 midlet kontraksjon i hundeoverflateveve).

Anal. beregn. for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{OS} \cdot \text{HCl} \cdot 0,8 \text{ H}_2\text{O}$:

C 65,85; H 6,05; N 8,53.

Funnet: C 65,81; H 6,06; N 8,51.

Eksempel 13



Fremstilling av 4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tio-
 fen-2-(N-fenylmetyl)karboksamid-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, trinn E: På analog måte som

beskrevet i eksempel 12, ble 1,26 g av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale med et smeltepunkt som anga langsom mykning ved 190-220°C til en væske ved 230°C, fremstilt fra etyl-4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-karboksy-
 5 sylat (1,24 g, 3,0 mmol, fremstilt i eksempel 6), benzylamin (4,5 mmol) og trimetylaluminium (2 M løsning i toluen, 2,25 ml, 4,5 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbake-
 løpskokning i 18 timer og ekstrahert med diklormetan. Den frie base ble rensset ved flashkromatografi (etylacetat:heksan,
 10 50:50, TLC R_f = 0,2, deretter 100:0).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,62 (1 H, bs), 9,73 (1 H, bt, J = 6,1 Hz), 8,38 (1 H, s), 8,33 (2 H, bs), 7,69 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,43-7,25 (12 H), 7,00 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 4,53 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 3,73-3,62 (4 H), 3,45-3,34 (6 H), 3,20-
 15 3,15 (2 H, m); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 161,49, 147,65, 141,75, 139,37, 138,78, 137,07, 133,16, 128,66, 128,30, 127,31, 126,99, 126,83, 126,78, 122,73, 117,52, 112,90, 56,07, 51,22, 48,34, 42,51, 29,30; IR (KBr) 3429, 3317, 2430, 1643, 1547, 1446, 1427, 1271, 754 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 456 (100%), 364 (35%).

20 IC_{50} = 27 nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

IC_{50} = 31 nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

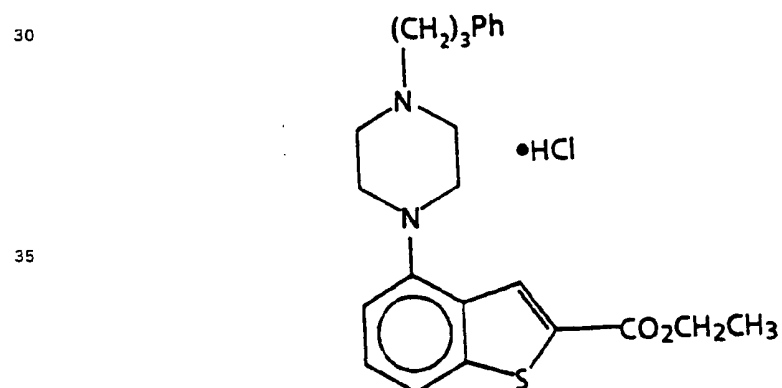
pA_2 = 8,76 (0%) (blokkering av 5-HT₁-lignende for-
 midlet kontraksjon i hundeoverflatevene).

Anal. beregn. for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{OS} \cdot 2 \text{HCl}$:

25 C 63,63; H 5,91; N 7,95.

Funnet: C 63,53; H 5,99; N 7,95.

Eksempel 14



Fremstilling av etyl-4-[4-(3-fenylpropyl)-1-piperaziny]benzo-
[b]tiofen-2-karboksylat-monohydroklorid

Reaksjonsskjema II, trinn A: På analog måte med
hva som er beskrevet i eksempel 6, ble 0,99 g av tittelforbin-
delsen som et brunt, fast materiale med smeltepunkt 210,5-
213°C, fremstilt fra etyl-4-(1-piperaziny)benzo[b]tiofen-2-
karboksylat-monohydroklorid (2,40 g, 8,27 mmol, fremstilt i
eksempel 5), 45 ml tørt dimetylsulfoksid, 1-brom-3-fenylpropan
(1,20 ml, 8,27 mmol) og natriumbikarbonat (0,69 g, 8,27 mmol).

Omkrystalliser tittelforbindelsen fra 10 ml varm metanol.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,05 (bs), 7,76 (1 H, d, J =
8,2 Hz), 7,49 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 7,28 (5 H, m), 7,06 (1 H,
d, J = 7,6 Hz), 4,37 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 3,62 (2 H, bd),
3,53 (2 H, bd), 3,32 (4 H, m), 3,18 (2 H, m), 2,69 (2 H, m),
1,34 (3 H, t, J = 7,1 Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 161,86, 148,25,
142,82, 140,49, 132,62, 131,96, 128,41, 128,33, 128,23,
127,86, 126,11, 117,96, 113,65, 61,49, 55,24, 51,03, 48,76,
32,07, 24,71, 14,16; IR (KBr) 2970, 1709, 1284, 1258 cm^{-1} ;
CI/MS (CH_4) 409 (100%), 408 (75%).

IC_{50} = 239 nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

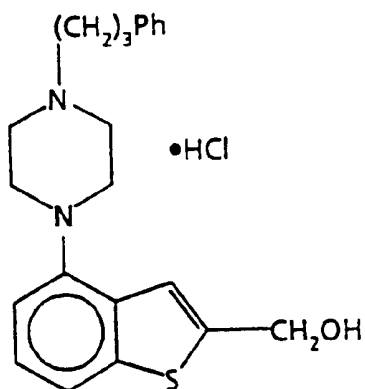
IC_{50} = 551 nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$:

C 64,78; H 6,58; N 6,29.

Funnet: C 64,71; H 6,51; N 6,02.

Eksempel 15



Fremstilling av 4-[4-(3-fenylpropyl)-1-piperazinyll]benzo[b]-tiofen-2-metanol-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, trinn D: På analog måte med hva som er beskrevet i eksempel 2, ble 1,29 g av tittelforbindelsen som et brunt, fast materiale med smeltepunkt 166-169°C, fremstilt fra etyl-4-[4-(3-fenylpropyl)-1-piperazinyll]benzo[b]tiofen-2-karboksylat (1,60 g, 9,92 mmol, fremstilt i eksempel 14), 40 ml tørt tetrahydrofuran og litiumaluminiumhydrid (0,30 g, 7,83 mmol).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,02 (1 H, bs), 7,61 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,29 (7 H, m), 6,93 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 5,62 (1 H, bs), 4,75 (2 H, s), 3,61 (2 H, bd), 3,49 (2 H, bd), 3,25 (4 H, m), 2,68 (2 H, t, J = 7,7 Hz), 2,10 (2 H, m); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 146,62, 146,06, 140,48, 140,24, 133,23, 128,40, 128,21, 126,09, 124,58, 117,73, 117,56, 112,52, 58,89, 55,19, 51,19, 48,29, 32,05, 24,71; IR (KBr) 1454, 1014, 959, 699 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 349 (100%), 367 (98%).

IC_{50} = 1,8 nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

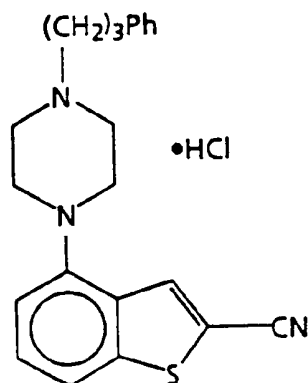
IC_{50} = 23 (2) nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{HCl}$:

C 65,57; H 6,77; N 6,95.

Funnet: C 65,48; H 6,84; N 6,80.

Eksempel 16



Fremstilling av 4-[4-(3-fenylpropyl)-1-piperazinyll]benzo[b]-tiofen-2-nitril-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, trinn E: Tilsett 100 ml tørt

diklormetan til tørt aluminiumklorid (0,820 g, 15,3 mmol) og behandle med trimetylaluminium (7,8 ml av en 2 M løsning i toluen, 15,3 mmol). Tilsett etter 30 minutter en løsning av etyl-4-[4-(3-fenylpropyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-karboksylat (2,09, 5,12 mmol, fremstilt i eksempel 14) i 19 ml tørt diklormetan til reaksjonsblandingen og oppvarm til tilbakeløpskokning i 19 timer. Hell reaksjonsblandingen forsiktig over i 200 ml vann etter avkjøling og ekstraher med 4 x 100 ml diklormetan. Kombiner de organiske ekstrakter og vask med 100 ml saltvann, tørk over vannfritt magnesiumsulfat/natriumsulfat, filtrer og konsentrer under vakuum. Den frie base separeres fra den resulterende blanding ved flashkromatografi (etylacetat:heksan, 40:60, TLC R_f = 0,4) under dannelse av 0,69 g. Oppløs den frie base i 25 ml etanol og behandle med 2 ml 1 M saltsyre og konsentrer under vakuum. Triturer det faste materiale med 30 ml eter og oppsamle ved sugfiltrering under dannelse av 0,73 g av tittelforbindelsen som et off-hvitt, fast materiale, 241-245°C spaltn.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,19 (1 H, bs), 8,48 (1 H, s), 7,81 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,55 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 7,28 (5 H, m), 7,08 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 3,55 (4 H, m), 3,21 (6 H, m), 2,69 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 2,10 (2 H, m); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 148,07, 142,47, 140,53, 134,77, 131,46, 129,22, 128,40, 128,22, 126,09, 117,50, 114,73, 113,95, 107,08, 55,19, 51,06, 48,52, 32,06, 24,72; IR (KBr) 2969, 2231, 2220, 1461, 1455 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 362 (100%).

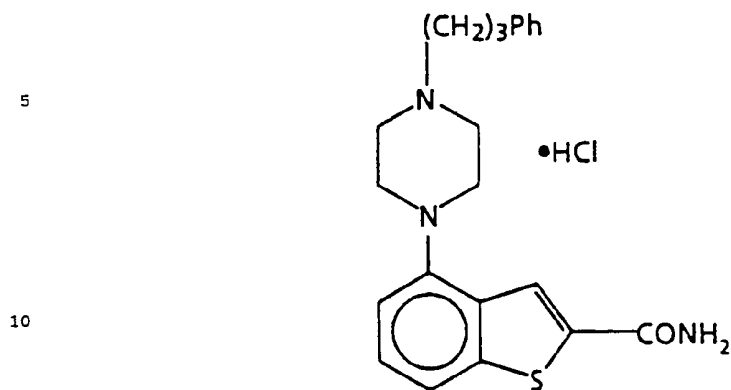
IC_{50} = 21 nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

IC_{50} = 173 nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{S}\cdot\text{HCl}$:

C 66,40; H 6,09; N 10,56.

Funnet: C 66,35; H 6,14; N 10,60.

Eksempel 17

15 Fremstilling av 4-[4-(3-fenylpropyl)-1-piperazinyl]benzo[b]-
tiofen-2-karboksamid-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, trinn E: Den frie base av tittelforbindelsen ble også fremstilt fra reaksjonen i eksempel 16 og ble separert fra blandingen ved flashkromatografi (etylacetat:heksan, 40:60, TLC R_f = 0,1) under dannelse av 1,10 g.

20 Oppløs den frie base i 50 ml etanol, behandle med 3 ml 1 M saltsyre og konsentrer under vakuum. Triturer det faste materiale med 50 ml eter og oppsamle ved sugfiltrering under dannelse av 1,08 g av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale, sm.p. 194-196°C spaltn.

25 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,12 (1 H, bs), 8,37 (1 H, s), 8,17 (1 H, s), 7,67 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,31 (5 H, m), 6,97 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 3,64 (2 H, bd), 3,57 (2 H, bd), 3,27 (6 H, m), 2,69 (2 H, t, J = 7,7 Hz), 2,12 (2 H, m); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 163,18, 147,58, 141,98, 140,49, 139,14, 133,15, 128,42, 128,23, 126,97, 126,12, 123,13, 117,50, 112,75, 55,16, 51,24, 48,32, 32,07, 24,79; IR (KBr) 1658, 1605, 1390 cm⁻¹; CI/MS (CH₄) 380 (100%).

IC₅₀ = 1 nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

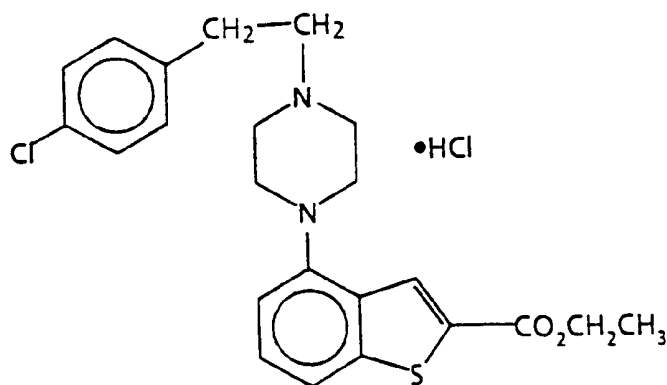
IC₅₀ = 4,5 (2) nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

35 pA₂ = 7,78 (blokkering av 5-HT₁-lignende formidlet kontraksjon i hundeoverflatevene).

Anal. beregn. for C₂₂H₂₅N₃OS·HCl·0,25 H₂O:

C 62,84; H 6,37; N 9,99.

Funnet: C 62,62; H 6,33; N 9,95.

Eksempel 18

Fremstilling av etyl-4-[4-[2-(4-klorfenyl)etyl]-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-karboksylat-monohydroklorid

Reaksjonsskjema II, trinn A: På analog måte med hva som er beskrevet i eksempel 6, ble 0,56 g av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale, sm.p. 263-266°C (spaltn.) fremstilt fra etyl-4-(1-piperazinyl)benzo[b]tiofen-2-karboksylat-monohydroklorid (4,63 g, 14,2 mmol, fremstilt i eksempel 5), 4-klorfenetyl bromid (3,27 g, 14,9 mmol), natriumbikarbonat (2,44 g, 29,1 mmol) og 75 ml vannfritt dimetylsulfoksid. Tittelforbindelsen ble omkrystallisert fra 35 ml metanol og 35 ml acetonitril.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,76 (1 H, s), 8,10 (1 H, s), 7,77 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,44 (5 H, m), 7,08 (1 H, d, $J = 7,8$ Hz), 4,37 (2 H, q, $J = 7,0$ Hz), 3,64 (4 H, m), 3,56 (8 H, m), 3,13 (2 H, m), 1,34 (3 H, t, $J = 7,1$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 162,42, 151,71, 143,15, 132,82, 130,94, 128,95, 128,86, 128,63, 128,34, 117,59, 113,66, 113,59, 61,97, 52,66, 51,40, 31,20, 24,06, 14,47; IR (KBr) 1714, 1448, 1282, 1246, 754 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 429 (100%).

$\text{IC}_{50} = 53$ nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

$\text{IC}_{50} = 411$ nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

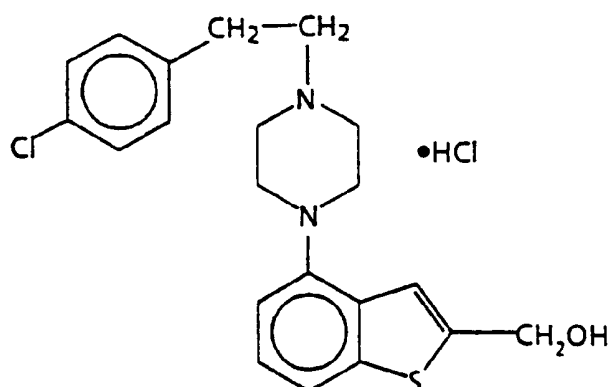
$\text{pA}_2 = 6,51$ (blokkering av 5-HT₁-lignende formidlet kontraksjon i hundeoverflatevene).

Anal. beregn. for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$:

C 59,36; H 5,64; N 6,02.

Funnet: C 59,02; H 5,59; N 5,96.

Eksempel 19



Fremstilling av 4-[4-[2-(4-klorfenyl)etyl]-1-piperazinyl]-benzo[b]tiofen-2-metanol-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, trinn D: På analog måte med hva som er beskrevet i eksempel 2, ble 0,89 g av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale, sm. 248-249°C (spaltn.) fremstilt fra etyl-4-[4-[2-(4-klorfenyl)etyl]-1-piperazinyl]-benzo[b]tiofen-2-karboksylat (1,20 g, 2,80 mmol, fremstilt i eksempel 18) og litiumaluminiumhydrid (0,21 g, 5,6 mmol). Tittelforbindelsen ble omkrystallisert fra 25 ml metanol og 10 ml acetonitril.

^1H NMR (CD_3OD) δ 7,58 (1 H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,37 (5 H, m), 7,28 (1 H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,00 (1 H, d, $J = 7,8$ Hz), 4,87 (2 H, s), 4,07 (9 H, m), 3,15 (3 H, m); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 147,91, 147,51, 143,38, 136,81, 135,92, 134,81, 132,01, 130,62, 126,45, 119,92, 119,85, 114,46, 61,25, 59,20, 54,33, 51,01, 31,17; IR (KBr) 3319, 2584, 1462, 1446, 958, 779 cm^{-1} ; CI/MS 387 (100%).

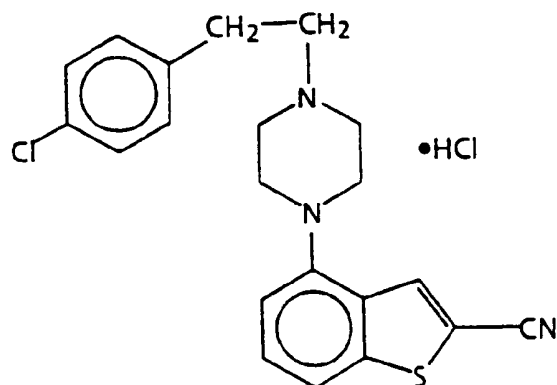
$\text{IC}_{50} = 2$ nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

$\text{IC}_{50} = 10$ nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$:

C 59,58; H 5,73; N 6,61.

Funnet: C 59,59; H 5,76; N 6,58.

Eksempel 20

Fremstilling av 4-[4-[2-(4-klorfenyl)etyl]-1-piperazinyl]-
benzo[b]tiofen-2-nitril-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, trinn E: På analog måte som beskrevet i eksempel 3, ble 0,39 g av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale, smp. 267-269°C, fremstilt fra etyl-4-[4-[2-(4-klorfenyl)etyl]-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-kar-
 20 boksylat (1,60 g, 3,73 mmol, fremstilt i eksempel 18), tørt ammoniumklorid (0,60 g, 11,2 mmol) og 2 M trimetylaluminium i toluen (5,6 ml, 11,2 mmol). Den frie base av tittelforbindelsen ble isolert ved flashkromatografi (etylacetat:heksan, 50:50, deretter etylacetat etterfulgt av etanol:etylacetat, 50:50, $R_f = 0,4$ i etylacetat:heksan, 40:60).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,35 (1 H, bs), 8,50 (1 H, s), 7,82 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,57 (1 H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,45 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,36 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,10 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz), 3,63 (4 H, m), 3,37 (6 H, m), 3,17 (2 H, m); ^{13}C
 30 NMR (DMSO- d_6) δ 148,02, 142,47, 136,12, 134,77, 131,45, 131,41, 130,58, 129,21, 128,58, 117,53, 114,72, 113,99, 107,10, 55,75, 51,10, 48,53, 28,61; IR (KBr) 2430, 2218, 1458, 958 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 382 (100%).

$\text{IC}_{50} = 13$ nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

$\text{IC}_{50} = 31$ nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

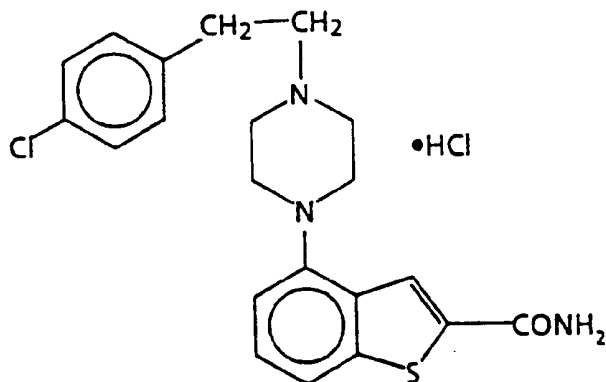
$\text{pA}_2 = 7,37$ (34%) (blokkering av 5-HT₁-lignende for-
 midlet kontraksjon i hundeoverflatevene).

Anal. beregn. for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$:

C 60,29; H 5,07; N 10,04.

Funnet: C 60,14; H 5,05; N 9,80.

Eksempel 21



4-[4-[2-(4-klorfenyl)etyl]-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-karboksamid-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, trinn E: Den frie base av tittelforbindelsen ble isolert under separasjonstrinnet i eksempel 20 ved flashkromatografi (etylacetat:heksan, 40:60, TLC R_f = 0,1, deretter etanol:etylacetat, 50:50) under dannelsen av 0,86 g. Oppløs den frie base i 15 ml diklormetan og 50 ml etanol. Tilsett 2,1 ml 1 M saltsyre og konsentrer under vakuum. Omkrystalliser det faste materiale fra 30 ml acetonitril og 25 ml metanol under dannelsen av 0,84 g av tittelforbindelsen som et brunt, fast materiale, smp. 263,5-264,5°C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,36 (1 H, bs), 8,39 (1 H, bs), 8,19 (1 H, s), 7,68 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,40 (5 H, m), 6,99 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 3,65 (4 H, m), 3,38 (6 H, m), 3,17 (2 H, m); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 163,19, 147,56, 141,97, 139,13, 136,09, 133,11, 131,47, 130,58, 128,59, 126,95, 123,10, 117,51, 112,78, 55,72, 51,24, 48,30, 28,66; IR (KBr) 3340, 1655, 1604, 1462, 1388 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 400 (100%).

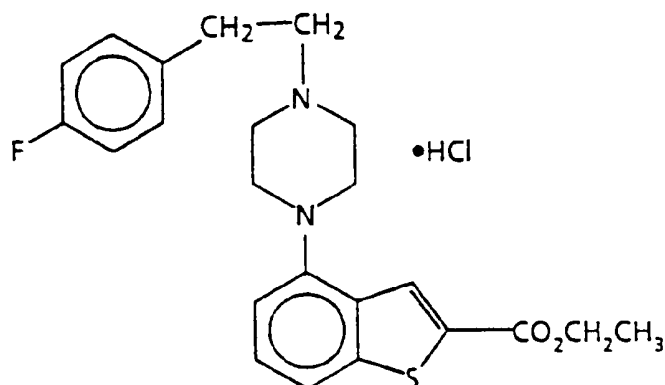
IC_{50} = 2 nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

IC_{50} = 14 nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{OS} \cdot \text{HCl}$:

C 57,80; H 5,32; N 9,63.

Funnet: C 57,64; H 5,31; N 9,58.

Eksempel 22

Fremstilling av etyl-4-[4-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-1-piperazin-yl]benzo[b]tiofen-2-karboksylat-monohydroklorid

Reaksjonsskjema II, trinn A: På analog måte som beskrevet i eksempel 6, ble 0,83 g av tittelforbindelsen (omkrystallisert fra 27 ml metanol og 15 ml acetonitril) som et hvitt, fast materiale, smp. 265-270°C (spaltn.), fremstilt fra etyl-4-(1-piperazinyl)benzo[b]tiofen-2-karboksylat-monohydroklorid (5,5 g, 16,8 mmol, fremstilt som i eksempel 5), 4-fluorfenetylbromid (3,42 g, 16,8 mmol), natriumbikarbonat (2,83 g, 33,7 mmol) og 85 ml N,N-dimetylformamid.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,33 (1 H, bs), 8,10 (1 H, s), 7,76 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,50 (1 H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,37 (2 H, m), 7,20 (2 H, m), 7,08 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz), 4,37 (2 H, q, $J = 7,1$ Hz), 3,69 (2 H, m), 3,58 (2 H, m), 3,37 (6 H, bm), 3,15 (2 H, m), 1,34 (3 H, t, $J = 7,1$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 162,77, 161,87, 148,21, 142,83, 132,63, 132,00, 130,59, 128,34, 127,83, 118,04, 115,56, 115,27, 113,73, 61,51, 56,16, 51,14, 48,82, 28,46, 14,17; ^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ -115,65; IR (KBr) 1716, 1512, 1446, 1282, 1246, 754 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 413 (100%).

$\text{IC}_{50} = 7,4$ nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

$\text{IC}_{50} = 120$ nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

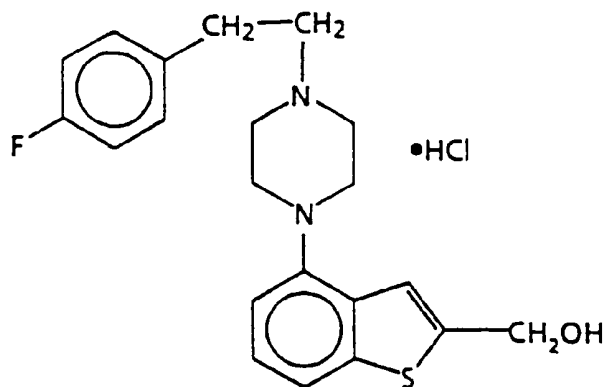
$\text{pA}_2 = 7,53$ (0%) (blokkering av 5-HT₁-lignende formidlet kontraksjon i hundeoverflatevene).

Anal. beregn. for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$:

C 61,53; H 5,85; N 6,24.

Funnet: C 61,40; H 5,82; N 6,18.

Eksempel 23



Fremstilling av 4-[4-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-1-piperazinyll]-benzo[b]tiofen-2-metanol-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, trinn: På analog måte med eksempel 2 ble 1,67 g av tittelforbindelsen (omkrystallisert fra 20 ml metanol og 8 ml acetonitril) som et hvitt, fast materiale, smp. 238-240°C (spaltn.), fremstilt fra etyl-4-[4-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-1-piperazinyll]benzo[b]tiofen-2-karboksylat (2,00 g, 4,85 mmol, fremstilt i eksempel 22) og litium-aluminiumhydrid (0,37 g, 9,7 mmol).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,38 (1 H, bs), 7,62 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,37-7,17 (2 H, s), 3,66 (2 H, bm), 3,51 (2 H, bm), 3,34 (6 H, bm), 3,16 (2 H, bm); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 162,76, 159,54, 146,67, 146,10, 140,28, 133,25, 130,59, 124,61, 117,67, 115,55, 115,27, 112,58, 58,92, 56,18, 51,24, 48,36, 28,48; ^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ -115,65; IR (KBr) 3313, 1510, 1462, 1219, 958 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 371 (100%), 353 (96%), 261 (85%).

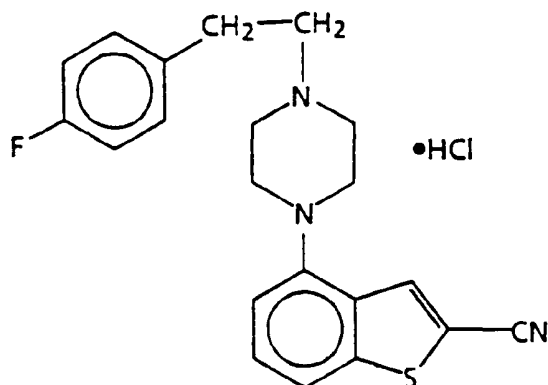
IC_{50} = 3 (2) nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

IC_{50} = 3 nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{OS} \cdot \text{HCl}$:

C 61,98; H 5,96; N 6,88.

Funnet: C 62,04; H 6,02; N 6,86.

Eksempel 24

Fremstilling av 4-[4-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-1-piperazinyll]-benzo[b]tiofen-2-nitril-monohydroklorid

Reaksjonsskjema, trinn E: På analog måte som beskrevet i eksempel 3, ble 0,64 g av tittelforbindelsen (omkrystallisert fra 15 ml metanol og 6 ml acetonitril) som et hvitt, fast materiale, smp. ca. 265°C (spaltn.), fremstilt fra etyl-4-[4-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-1-piperazinyll]benzo[b]tiofen-2-karboksylat (3,00 g, 7,27 mmol, fremstilt i eksempel 22), trimetylaluminium (11,0 ml av en 2 M løsning i toluen, 21,8 mmol), ammoniumklorid (1,17 g, 21,8 mmol) og 142 ml vannfritt diklormetan. Den frie base ble isolert ved flashkromatografi (etylacetat:heksan, 40:60, TLC R_f = 0,4).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,54 (1 H, bs), 8,51 (1 H, s), 7,82 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,57 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 7,37 (2 H, m), 7,21 (2 H, m), 7,10 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 3,64 (4 H, bm), 3,67 (6 H, bm), 3,16 (2 H, bm); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 162,73, 159,51, 148,03, 142,46, 134,77, 133,24, 131,41, 130,55, 129,20, 117,51, 115,52, 115,23, 114,72, 113,96, 107,09, 56,02, 51,04, 48,45, 28,40; ^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ -115,65; IR (KBr) 2551, 1510, 1454, 1446 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 366 (100%).

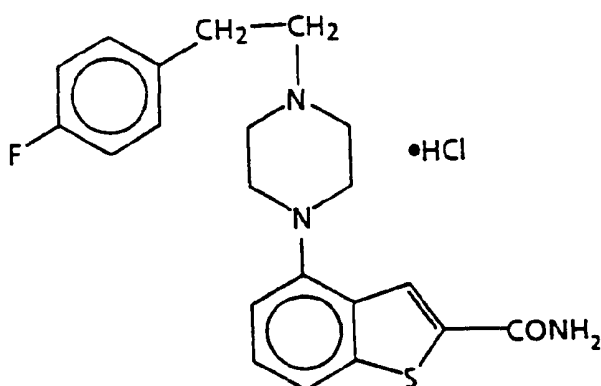
IC_{50} = 10 nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

IC_{50} = 21 nM (5 HT_{1B} bindingsaffinitet).

pA_2 = 8,17 (9%) (blokkering av 5-HT $_1$ -lignende formidlet kontraksjon i hundeoverflatevene).

Anal. beregn. for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$:

C 62,76; H 5,28; N 10,45.
 Funnet: C 62,61; H 5,38; N 10,39.

Eksempel 25

Fremstilling av 4-[4-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-1-piperazinyll]-benzo[b]tiofen-2-karboksamid-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, trinn E: Den frie base av tittelforbindelsen ble isolert under separasjonstrinnet i eksempel 24 ved flashkromatografi (etylacetat:heksan, 40:60, TLC R_f = 0,1) under dannelse av 1,90 g. Oppløs den frie base i 50 ml etanol, behandle med 5 ml 1 M saltsyre og konsentrer under vakuum. Omkrystalliser det faste materiale fra 35 ml metanol og 20 ml acetonitril under dannelse av 1,83 g av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale, smp. 286-292°C (spaltn.).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,43 (1 H, bs), 8,42 (1 H, s), 8,20 (1 H, s), 7,68 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,42-7,34 (3H, m), 7,24-7,18 (2 H, m), 6,99 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 3,67 (4 H, bm), 3,38 (6 H, bm), 3,17 (2 H, bm); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 163,21, 162,77, 159,54, 147,59, 141,99, 139,15, 133,19, 130,59, 126,97, 123,15, 117,53, 115,56, 115,27, 112,79, 55,98, 51,24, 48,33, 28,53; ^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ -115,61; IR (KBr) 3331, 1653, 1601, 1510, 1458, 1392, 1222 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 384 (100%).

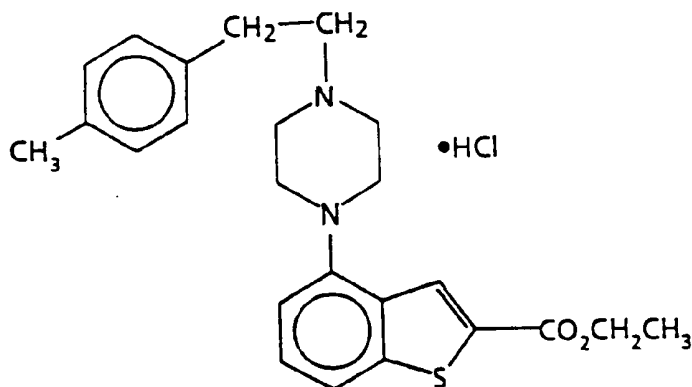
IC_{50} = 0,8 (2) nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

IC_{50} = 6 nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{OS} \cdot \text{HCl}$:

C 60,07; H 5,53; N 10,00.

Funnet: C 60,18; H 5,58; N 10,01.

Eksempel 26

Fremstilling av etyl-4-[4-[2-(4-metylphenyl)etyl]-1-piperazin-yl]benzo[b]tiofen-2-karboksylat-monohydroklorid

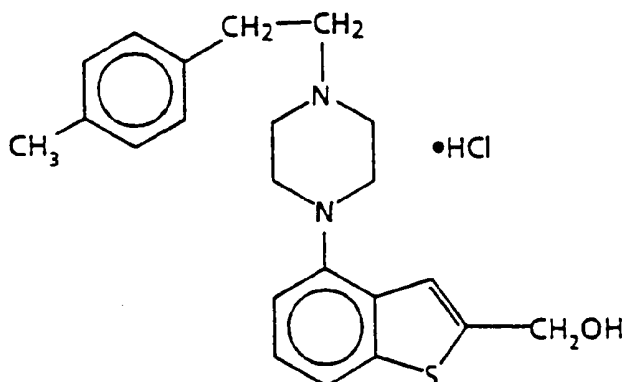
Reaksjonsskjema II, trinn A: På analog måte som beskrevet i eksempel 6, ble 0,97 g av tittelforbindelsen, smp. 267-270°C (spaltn.), fremstilt fra etyl-4-(1-piperazinyl)-benzo[b]tiofen-2-karboksylat-monohydroklorid (4,63 g, 14,2 mmol, fremstilt i eksempel 5), 4-metylfenetylbromid (0,77 g, 3,9 mmol) og natriumbikarbonat (0,65 g, 7,7 mmol). Tittelforbindelsen ble omkrystallisert fra acetonitril:metanol.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,70 (1 H, bs), 8,10 (1 H, s), 7,76 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,50 (1 H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,19 (4 H, m), 7,08 (1 H, d, $J = 7,8$ Hz), 4,18 (2 H, q, $J = 7,0$ Hz), 3,69-3,56 (4 H, bm), 3,07 (2 H, bm), 2,29 (3 H, s), 1,34 (3 H, t, $J = 7,0$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 161,89, 148,20, 142,83, 135,89, 133,80, 132,62, 132,00, 129,20, 128,54, 128,34, 127,84, 118,06, 113,73, 61,50, 56,33, 51,19, 48,92, 28,93, 20,61, 14,18; IR (KBr) 1711, 1282, 1246, 754 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 409 (100%).

Anal. beregn. for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$:

C 64,78; H 6,58; N 6,29.

Funnet: C 64,68; H 6,66; N 6,20.

Eksempel 27

Fremstilling av 4-[4-[2-(4-metylfenyl)etyl]-1-piperazinyl]-benzo[b]tiofen-2-metanol-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, trinn D: På analog måte som beskrevet i eksempel 2, ble 1,02 g av tittelforbindelsen som hvite nåler, smp. 243-245°C (spaltn.), fremstilt fra etyl-4-[4-[2-(4-metylfenyl)etyl]-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-karboksylat (1,20 g, 2,80 mmol, fremstilt i eksempel 26) og litiumaluminiumhydrid (0,24 g, 6,4 mmol). Tittelforbindelsen ble omkrystallisert fra 25 ml metanol og 5 ml acetonitril.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,76 (1 H, bs), 7,62 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,23 (6 H, m), 6,95 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 5,66 (1 H, bs), 4,76 (2 H, d, J = 4,5 Hz), 3,69 (2 H, m), 3,54 (2 H, m), 3,37 (4 H, m), 3,21 (2 H, m), 3,07 (2 H, m), 2,29 (3 H, s); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 146,64, 146,04, 140,23, 135,87, 133,23, 129,18, 128,53, 124,59, 117,71, 117,61, 117,63, 112,58, 58,90, 56,30, 51,26, 48,42, 28,95, 20,59; IR (KBr) 2578, 1462, 959, 777 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 367 (100%), 349 (83%).

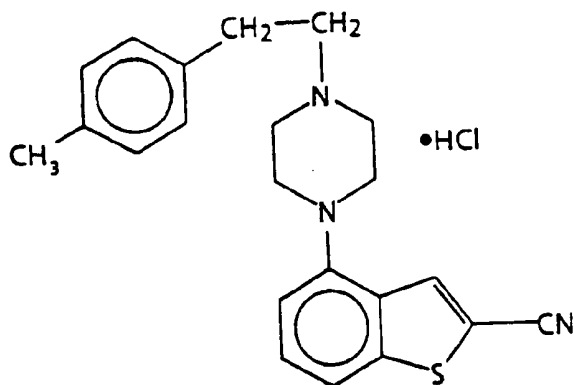
IC_{50} = 3 nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

IC_{50} = 1 nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{HCl}$:

C 65,57; H 6,77; N 6,95.

Funnet: C 65,31; H 6,72; N 7,03.

Eksempel 28

Fremstilling av 4-[4-[2-(4-metylphenyl)etyl]-1-piperazinyl]-
benzo[b]tiofen-2-nitril-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, trinn E: På analog måte som beskrevet i eksempel 3, ble 0,28 g av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale, smp. 260,5-264,0°C, fremstilt fra etyl-4-[4-[2-(4-metylphenyl)etyl]-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-karboksylat (1,30 g, 3,18 mmol, fremstilt i eksempel 26), tørt ammoniumklorid (0,51 g, 9,6 mmol) og trimetylaluminium (4,8 ml av en 2 M løsning i toluen, 9,6 mmol). Den frie base av tittelforbindelsen ble isolert ved flashkromatografi (etyl-acetat:heksan, 40:60, TLC R_f = 0,4).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,48 (1 H, bs), 8,51 (1 H, s), 7,82 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,56 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 7,19 (4 H, m), 7,10 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 3,65 (4 H, m), 3,45 (6 H, m), 3,11 (2 H, m), 2,29 (3 H, s); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 148,03, 142,47, 135,82, 134,78, 133,93, 131,41, 129,17, 128,52, 117,51, 114,72, 113,96, 107,09, 56,20, 51,03, 48,47, 28,83, 20,59; IR (KBr) 2539, 2448, 1564, 1458, 959 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 362 (100%).

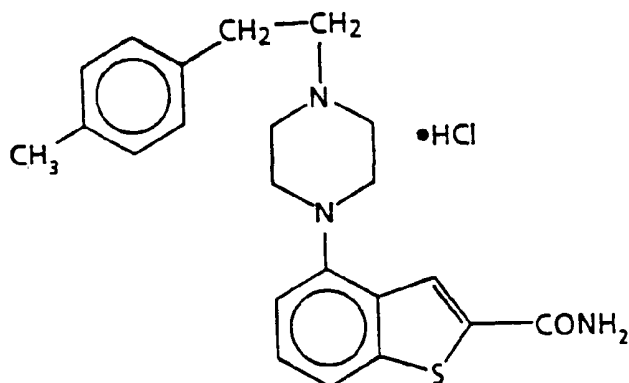
IC_{50} = 4 nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

IC_{50} = 56 nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$:

C 66,40; H 6,09; N 10,56.

Funnet: C 66,15; H 6,06; N 10,58.

Eksempel 29

Fremstilling av 4-[4-[2-(4-metylphenyl)etyl]-1-piperazinyl]-
benzo[b]tiofen-2-karboksamid-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, trinn E: Den frie base av tittelforbindelsen ble isolert under separasjonstrinnet i eksempel 28 ved flashkromatografi (etylacetat:heksan, 40:60, TLC R_f = 0,4) under dannelse av 0,63 g. Oppløs den frie base i 10 ml diklormetan og 50 ml etanol, behandle med 1,1 ml 1 M saltsyre og konsentrer under vakuum. Triturer det faste materiale med eter under dannelse av 0,77 g av tittelforbindelsen som et brunt, fast materiale, smp. $>260^\circ\text{C}$ (spaltn.).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,32 (1 H, bs), 8,40 (1 H, bs), 8,19 (1 H, s), 7,67 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,39 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 7,19 (4 H, m), 6,99 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 3,67 (4 H, m), 3,37 (6 H, m), 3,11 (2 H, m), 2,29 (3 H, s); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 163,18, 147,56, 141,96, 139,13, 135,85, 133,86, 133,11, 129,19, 128,52, 126,95, 123,10, 117,49, 112,76, 56,17, 51,20, 48,32, 28,93, 20,59; IR (KBr) 3162, 1661, 1605, 1395 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 380 (100%).

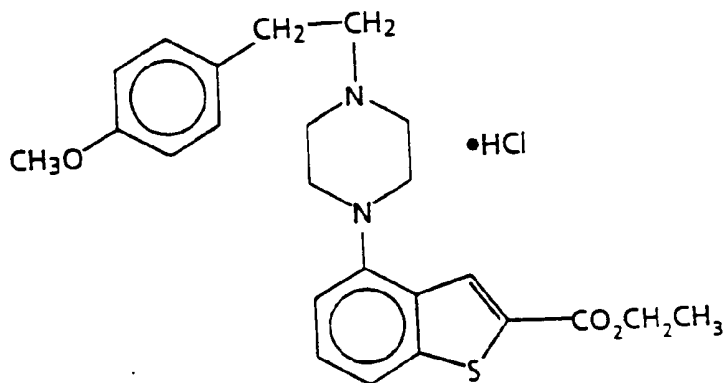
IC_{50} = 1 nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

IC_{50} = 3 nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS} \cdot \text{HCl} \cdot 0,32 \text{ CH}_3\text{OH} \cdot 0,57 \text{ H}_2\text{O}$:

C 61,42; H 6,56; N 9,63.

Funnet: C 61,72; H 6,53; N 9,72.

Eksempel 30

Fremstilling av etyl-4-[4-[2-(4-metoksyfenyl)etyl]-1-pipera-
zinyll]benzo[b]tiofen-2-karboksylat-monohydroklorid

Reaksjonsskjema II, trinn A: På analog måte som beskrevet i eksempel 6, ble 0,56 g av tittelforbindelsen (omkrystallisert fra 10 ml metanol og 50 ml acetonitril) som et hvitt, fast materiale, smp. 249-251°C, fremstilt fra etyl-4-(1-piperazinyll)benzo[b]tiofen-2-karboksylat-monohydroklorid (5,04 g, 15,4 mmol, fremstilt i eksempel 5), 4-metoksyfenetyl-bromid (3,45 g, 16,2 mmol) og natriumbikarbonat (2,59 g, 30,8 mmol).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,26 (1 H, bs), 8,11 (1 H, s), 7,76 (1 H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,50 (1 H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,23 (1 H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,08 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,93 (1 H, d, $J = 8,7$ Hz), 4,37 (2 H, q, $J = 7,1$ Hz), 3,75 (3 H, s), 3,62 (4 H, m), 3,36 (6 H, m), 3,09 (2 H, m), 1,35 (3 H, t, $J = 7,1$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 161,86, 158,11, 148,24, 142,80, 132,59, 131,95, 129,67, 128,76, 128,32, 127,80, 117,96, 114,06, 113,66, 61,47, 56,48, 55,02, 51,05, 48,79, 28,41, 14,14; IR (KBr) 1709, 1515, 1449, 1284, 1246 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 425 (100%).

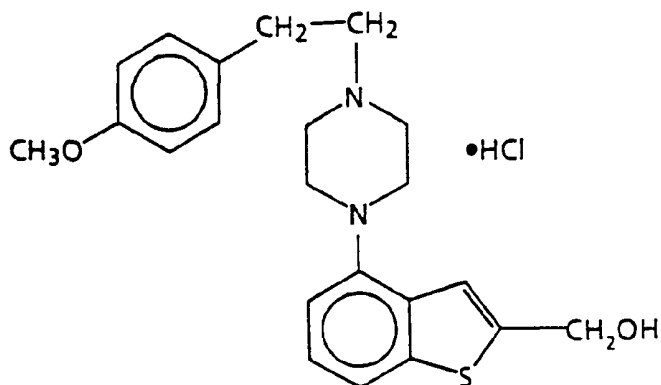
$\text{IC}_{50} = 74$ nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

$\text{IC}_{50} = 73$ nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$:

C 61,92; H 6,40; N 6,02.

Funnet: C 62,07; H 6,37; N 6,15.

Eksempel 31

Fremstilling av 4-[4-[2-(4-metoksyfenyl)etyl]-1-piperazinyl]-
benzo[b]tiofen-2-metanol-monohydroklorid

Reaksjonsskjema I, trinn D: På analog måte som beskrevet i eksempel 2, ble 0,69 g av tittelforbindelsen (omkrystallisert fra 25 ml metanol og 5 ml acetonitril) som bleke, blågrønne krystaller, smp. 236,5-238°C, fremstilt fra etyl-4-[4-[2-(4-metoksyfenyl)etyl]-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-karboksylat (1,30 g, 3,06 mmol, fremstilt i eksempel 30) og litiumaluminiumhydrid (0,23 g, 6,12 mmol).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,01 (1 H, bs), 7,62 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,27 (4 H, m), 6,90 (3 H, m), 5,67 (1 H, m), 4,76 (2 H, s), 3,75 (3 H, s), 3,68 (2 H, m), 3,58 (2 H, m), 3,31 (6 H, m), 3,07 (2 H, m); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 158,14, 146,66, 146,09, 140,26, 133,24, 129,71, 124,60, 117,12, 117,61, 114,09, 112,58, 58,91, 56,49, 55,06, 51,28, 48,38, 28,49; IR (KBr) 1514, 1463, 1258, 1250, 1033 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 383 (95%), 365 (100%).

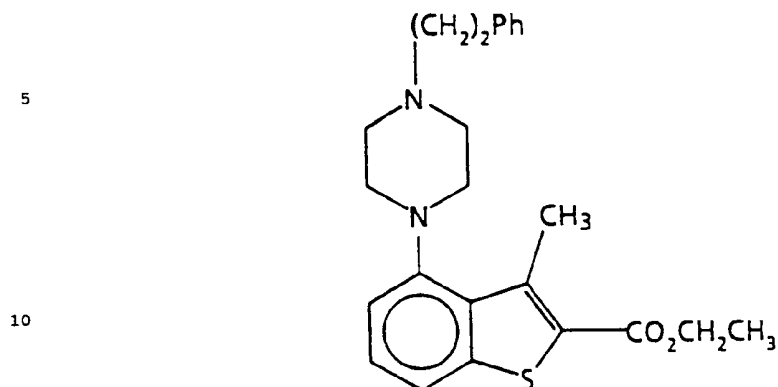
$\text{IC}_{50} = 1$ nM (5 HT_{1A} bindingsaffinitet)

$\text{IC}_{50} = 2$ nM (5 HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$:

C 63,07; H 6,51; N 6,68.

Funnet: C 62,84; H 6,52; N 6,79.

Eksempel 32

Fremstilling av etyl-4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]-
benzo[b]tiofen-3-metyl-2-karboksylat

Reaksjonsskjema I, trinn A: På analog måte som beskrevet i eksempel 1, trinn A, ble 4,60 g 4-(2-fenyletyl)-1-(3-fluor-2-acetyl-1-fenyl)piperazin som gule krystaller, smp. 89-90°C, fremstilt fra 2,6-difluoracetofenon (6,91 g, 32,0 mmol), 1-benzylpiperazin (6,63 ml, 38,4 mmol), kaliumkarbonat (5,3 g, 38,4 mmol) og 9 ml N,N-dimetylformamid.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,34-7,19 (6 H, m), 6,87 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,78 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 3,04 (4 H, m), 2,86-2,80 (2 H, m), 2,68-2,62 (6 H, m), 2,58 (3 H, s); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 201,31, 160,43, 157,14, 151,67, 151,58, 140,12, 131,11, 130,97, 128,66, 128,40, 126,10, 114,97, 114,92, 110,63, 110,33, 60,32, 53,36, 52,89, 33,59, 31,53; ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -117,139 (bt, J = 37 Hz); IR (KBr) 2812, 1690, 1607, 1455, 1257, 1133, 992, 795, 758, 708 cm⁻¹; CI/MS (CH₄) 327 (100%), 235 (67%).

Anal. beregn. for C₂₀H₂₃FN₂O:

C 73,59; H 7,10; N 8,58.

Funnet: C 73,46; H 7,19; N 8,61.

Reaksjonsskjema I, trinn B: På analog måte som beskrevet i eksempel 1, trinn B, ble 1,01 g av tittelforbindelsen som et gult, fast materiale, smp. 92,5-94,5°C, fremstilt fra 4-(2-fenyletyl)-1-(3-fluor-2-acetyl-1-fenyl)piperazin (4,83 g, 14,8 mmol), 50 ml tørt N,N-dimetylformamid, etyl-

2-merkaptoacetat (2,76 ml, 23,0 mmol) og natriumhydrid (0,92 g av en 60% oljedispersjon, 23 mmol).

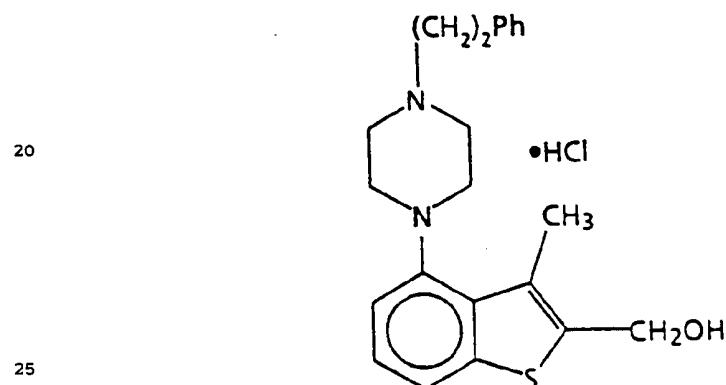
^1H NMR (CDCl_3) δ 7,52 (1 H, dd, $J = 1,0, 7,9$ Hz), 7,38-7,19 (6 H), 7,08 (1 H, dd, $J = 0,7, 7,7$ Hz), 4,38 (2 H, q, $J = 7,1$ Hz), 3,15 (2 H, m), 3,12 (3 H, s), 3,02 (4 H, m), 2,51 (2 H, m), 1,41 (3 H, t, $J = 7,1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 163,59, 152,29, 142,66, 142,61, 140,25, 134,09, 128,78, 128,76, 128,71, 128,42, 127,43, 126,09, 125,94, 118,36, 115,07, 60,97, 60,53, 53,69, 53,11, 33,71, 15,99, 14,34; CI/MS (CH_4) 409 (100%), 317 (62%).

Anal. beregn. for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$:

C 70,56; H 6,91; N 6,86.

Funnet: C 70,75; H 7,18; N 6,56.

Eksempel 33



Fremstilling av 4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-3-metyl-2-metanol-monohydroklorid, 0,5 hydrat

Reaksjonsskjema I, trinn D: På analog måte som beskrevet i eksempel 2, ble 0,75 g av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale, smp. 254-256°C, fremstilt fra etyl-4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-3-metyl-2-karboksyilat (950 mg, 2,33 mmol, fremstilt i eksempel 32) og litiumaluminiumhydrid (177 mg, 4,6 mmol).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,42 (1 H, bs), 7,67 (1 H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,39-7,23 (6 H), 7,09 (1 H, d, $J = 7,5$ Hz), 5,62 (1 H, bs), 4,73 (2 H, s), 3,65 (2 H, m), 3,43-3,20 (10 H), 3,18-3,12 (2 H, m), 2,61 (3 H, s); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 148,03,

140,85, 139,89, 137,14, 134,30, 128,62, 126,74, 126,12,
124,04, 119,27, 115,03, 57,13, 56,35, 51,02, 29,29, 13,72; IR
(KBr) 3376, 1456, 1153, 957, 746, 702 cm^{-1} ; CI/MS (CH_4) 367
(85%), 349 (100%), 275 (60%).

5 IC_{50} = 9 nM (5-HT_{1A} bindingsaffinitet)
 IC_{50} = 31 nM (5-HT_{1D} bindingsaffinitet).
 Anal. beregn. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{HCl} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$:
 C 64,15; H 6,87; N 6,80.
 Funnet: C 63,81; H 6,85; N 6,68.

10

Eksempel 34

Etyl-4-[(4-propyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-karboksylat- hydroklorid

Til en omrørt løsning av etyl-4-(1-piperazinyl)benzo-
15 [b]tiofen-2-karboksylat-hydroklorid (3,27 g, 10,0 mmol) i tørt
dimetylformamid under en nitrogenatmosfære ble det tilsatt
natriumbikarbonat (1,68 g, 20,0 mmol) og 1-brompropan
(1,36 ml, 15 mmol). Etter 24 timer ved 20°C ble reaksjonsblan-
dingen oppvarmet til 60°C i 4 timer, ble deretter avkjølt,
20 behandlet med 75 ml vann og ekstrahert med 2 x 100 ml eter. De
kombinerte ekstrakter ble vasket med 50 ml vann og deretter
50 ml saltvann, ble tørket over magnesiumsulfat/natriumsulfat
og konsentrert i vakuum. Kromatografi (etylacetat) ga en kom-
ponent med R_f = 0,2 som en gulorange olje som stivnet ved hen-
25 stand (2,85 g).

^1H NMR (CDCl_3): 8,12 (1 H, d, J = 0,7 Hz), 7,48 (1 H,
dd, J = 0,8, 8,1 Hz), 7,36 (1 H, tilsynelatende t, J =
7,9 Hz), 6,89 (1 H, dd, J = 0,7, 7,5 Hz), 4,41 (2 H, q, J =
7,1 Hz), 3,20 (4 H, m), 2,71 (4 H, m), 2,45-2,40 (2 H, m),
30 1,62-1,54 (2 H, m), 1,42 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 0,95 (3 H, t,
 J = 7,1 Hz) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): 162,91, 150,20, 143,75,
133,33, 131,87, 128,61, 127,87, 116,79, 112,64, 61,48, 60,71,
53,47, 52,37, 20,05, 14,33, 11,97 ppm. IR (KBr): 2959, 1713,
1252, 1235, 1180, 1155, 1070, 754 cm^{-1} . CIMS (metan): 333
35 (100%), 332 (71%).

Anal. beregn. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$:
 C 65,03; H 7,28; N 8,43.
Funnet: C 65,28; H 7,23; N 8,56.
Smp.: 57-61°C.

En porsjon (0,50 g, 1,5 mmol) ble oppløst i 20 ml etanol og behandlet med 0,55 ml 1,0 M vandig saltsyre og konsentrert i vakuum til et lysegult, fast materiale. Dette ble triturerert med acetonitril og tørket i vakuum under dannelsen av
 5 0,43 g av tittelforbindelsen.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 11,14 (1 H, bs), 8,10 (1 H, s), 7,76 (1 H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,50 (1 H, app. t, $J = 8,0$ Hz), 7,06 (1 H, d, $J = 7,5$ Hz), 4,37 (2 H, q, $J = 7,0$ Hz), 3,61-3,51 (4 H), 3,34 (8 H, m), 3,10 (2 H, m), 1,79 (2 H, m), 1,35
 10 (3 H, t, $J = 7,1$ Hz), 0,95 (3 H, t, $J = 7,3$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (d_6 -DMSO): 161,88, 148,27, 142,81, 132,60, 131,95, 128,34, 127,85, 117,97, 113,63, 61,50, 57,01, 50,94, 48,71, 16,58, 14,17, 10,97 ppm. IR (KBr): 3428, 2969, 2582, 2515, 1717, 1462, 1251. 754 cm^{-1} . CIMS (metan): 333 (100%), 332 (71%).

15 $\text{IC}_{50} = 104\text{ nM}$ (5-HT_{1A} bindingsaffinitet)
 $\text{IC}_{50} = 416\text{ nM}$ (5-HT_{1D} bindingsaffinitet).
 $\text{pA}_2 = 6,78$ (12%) (blokkering av 5-HT₁-lignende for-
 midlet kontraksjon i hundeoverflatevene).

Anal. beregn. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$:
 20 C 58,60; H 6,83; N 7,59.
 Funnet: C 58,56; H 6,94; N 7,47.
 Smp.: 242-244°C (spalter).

Eksempel 35

25 4-[(4-propyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-metanol-hydroklorid

Til en magnetisk omrørt løsning av etyl-4-[(4-propyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-karboksylat (1,10 g, 3,30 mmol, eksempel 34) i 33 ml vannfritt tetrahydrofuran
 30 under nitrogen ble det tilsatt litiumaluminiumhydrid (0,150 g, 3,96 mmol). Etter 3 timer ved 20°C ble reaksjonsblandingen behandlet forsiktig og sekvensvis med 0,15 ml vann, 0,22 ml 10% vandig natriumhydroksid og 0,45 ml vann. Etter filtrering gjennom grovt filterpapir ble filtratet behandlet med 50 ml
 35 vann og ekstrahert med 3 x 50 ml av en 20:80 2-propanol:di-
 klormetanblanding. Ekstraktene ble tørket (natriumsulfat) og konsentrert i vakuum til et vått, fast materiale som ble triturerert med acetonitril under dannelsen av 0,72 g av et off-
 hvitt, fast materiale. Dette faste materiale ble oppløst i

20 ml etanol, ble behandlet med 1,0 M vandig saltsyre, konsentrert i vakuum, rekonsentrert fra 20 ml etanol og deretter 20 ml 4:1 acetonitril:etanol, og det resulterende, faste materiale ble trituret med acetonitril under dannelsen av

5 0,73 g av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 11,12 (1 H, bs), 7,62 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,31 (1 H, s), 7,27 (1 H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,93 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz), 5,70 (1 H, bs), 4,75 (2 H, s), 3,59 (2 H, bd, $J = 8,6$ Hz), 3,50 (2 H, bd, $J = 8,6$ Hz), 3,27 (4 H, m), 3,11
10 (2 H, m), 1,79 (2 H, m), 0,96 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (d_6 -DMSO): 146,63, 146,10, 140,27, 133,23, 124,61, 117,77, 117,60, 112,52, 58,84, 56,94, 51,08, 48,27, 16,60, 10,98 ppm. IR (KBr): 3250, 1570, 1462, 1418, 1012, 964, 777 cm^{-1} . CIMS (metan): 291 (83%), 290 (100%), 273 (100%), 261 (60%).

15 $\text{IC}_{50} = 34$ nM (5-HT_{1A} bindingsaffinitet)

$\text{IC}_{50} = 66$ nM (5-HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{HCl}$:

C 58,79; H 7,09; N 8,57.

Funnet: C 58,85; H 7,14; N 8,56.

20 Smp.: 221-223°C.

Eksempel 36

4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-(N-etyl)-karboksamid-hydroklorid

25 Tittelforbindelsen ble fremstilt ved å følge prosedyren og målestokken som angitt i eksempel 10, bortsett fra anvendelse av etylamin-hydroklorid som aminet. Kromatografi under anvendelse av etylacetat ga en komponent med en $R_f = 0,4$ (slående) som ble isolert som 1,17 g av et svakt, gult, fast
30 materiale. Dette ble omdannet til hydrokloridsaltet ved oppløsning i 50 ml etanol, behandling med 1,0 M vandig saltsyre, konsentrering i vakuum og deretter rekonsentrering fra 3 x 50 ml acetonitril som forårsaket at tittelforbindelsen utfeltes. Produktet ble vakuumtørket ved 60°C i 8 timer (1,21 g).

35 ^1H NMR (d_6 -DMSO): 11,32 (1 H, bs), 9,03 (1 H, m), 8,19 (1 H, s), 7,68 (1 H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,42-7,26 (6 H), 7,00 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz), 3,73 (2 H, m), 3,63 (2 H, bd), 3,47-3,31 (9 H), 3,17 (2 H, m), 1,17 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (d_6 -DMSO): 161,13, 147,54, 141,61, 139,18, 137,02,

133,16, 128,67, 126,85, 126,82, 122,15, 117,56, 112,92, 56,08, 51,27, 48,39, 34,01, 29,38, 14,92 ppm. IR (KBr): 3432, 3271, 2378, 1647, 1458, 1439, 1283, 959, 752 cm^{-1} . CIMS (metan): 394 (100%), 302 (45%).

5 Anal. beregn. for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{OS} \cdot \text{HCl}$:
 C 64,25; H 6,56; N 9,77.
 Funnet: C 64,05; H 6,70; N 9,63.

Eksempel 37

10 4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-(O-metyl)-metanol-hydroklorid

Til en omrørt suspensjon av 4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-metanol (725 mg, 2,06 mmol) i 10 ml vannfritt dimetylformamid under nitrogen ble det tilsatt
 15 natriumhydrid (60% i oljedispersjon, uvasket, 124 mg, 3,1 mmol). Etter 10 minutter ble metyljodid (0,145 ml, 2,3 mmol) tilsatt. 30 minutter senere ble reaksjonen stanset ved tilsetning av 80 ml vann, og blandingen ble ekstrahert med 1,0 ml eter. Ekstrakten ble vasket med 50 ml vann og deretter 50 ml
 20 saltvann og ble deretter tørket med magnesiumsulfat/natriumsulfat og konsentrert i vakuum til et fast materiale. Kromatografi (50:50 etylacetat:heksan) ga en komponent med en R_f = 0,5, isolert som et noe glassaktig, fast materiale (630 mg). Dette ble omdannet til hydrokloridsaltet ved konsentrering i
 25 vakuum av en løsning av 600 mg av dette produkt i 20 ml etanol og 1,9 ml 1,0 M vandig saltsyre. Omkrystallisering fra acetonitril ga tittelforbindelsen som 455 mg av et lysegult, fast materiale.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 11,44 (1 H, bs), 7,62 (1 H, d, J =
 30 8,1 Hz), 7,43 (1 H, d, J = 0,6 Hz), 7,40-7,28 (7 H), 6,97 (1 H, d, J = 7,2 Hz), 4,71 (2 H, d, J = 0,6 Hz), 3,70 (2 H, bd), 3,55 (2 H, bd), 3,43-3,27 (9 H), 3,17 (2 H, m) ppm. ^{13}C NMR (d_6 -DMSO): 146,35, 141,33, 140,74, 137,06, 132,93, 128,67, 128,65, 126,80, 125,14, 120,49, 117,60, 112,74, 68,85, 57,41,
 35 56,12, 51,13, 48,36, 29,28 ppm. IR (KBr): 3437, 2434, 1464, 1370, 1132, 1092, 963, 702 cm^{-1} . CIMS (metan): 367 (100%), 366 (74%), 335 (86%), 275 (86%).

IC_{50} = 5 nM (5-HT_{1A} bindingsaffinitet)

IC_{50} = 9 nM (5-HT_{1D} bindingsaffinitet).

$pA_2 = 8,03$ (0%) (blokkering av 5-HT₁-lignende formid-
let kontraksjon i hundeoverflatevene).

Anal. beregn. for $C_{22}H_{26}N_2OS \cdot HCl$:

C 65,57; H 6,75; N 6,95.

5 Funnet: C 65,84; H 6,73; N 7,07.

Smp.: 235-237°C.

Eksempel 38

4-[4-propyl-1-piperazinyllbenzo[b]tiofen-2-[N-metyl]karboks-
10 amid-hydroklorid, 0,4 hydrat

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved å følge prose-
dyren og målestokken (3,3 mmol av ester) som beskrevet i eks-
empel 10, bortsett fra anvendelse av metylamin-hydroklorid som
aminet og etyl-4-[4-propyl-1-piperazinyllbenzo[b]tiofen-2-kar-
15 boksylat som utgangsesteren. Den ekstraktive opparbeidelse ble
utført under anvendelse av 20:80 2-propanol:diklormetan. Kro-
matografi under anvendelse av 20:80 etanol:etylacetat ga en
komponent med en $R_f = 0,2$ (slående) som ble isolert som 0,96 g
av et svakt gult, fast materiale. Dette ble omdannet til
20 hydrokloridsaltet ved oppløsning i 50 ml etanol, behandling
med 1,1 ekvivalenter 1,0 M vandig saltsyre, konsentrering i
vakuum og deretter rekonsentrering fra 3 x 50 ml acetonitril.
OmkrySTALLISERING fra etanol/acetonitril med acetonitriltri-
turering og vakuumbørking ved 70°C i 8 timer ga 1,03 g av tit-
25 telproduktet som hvite krystaller.

1H NMR (d_6 -DMSO): 10,96 (1 H, b), 8,98 (1 H, m), 8,19
(1 H, m), 7,67 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,39 (1 H, d, $J = 7,8$
Hz), 6,98 (1 H, d, $J = 7,7$ Hz), 3,61 (4 H, tilsynelatende $J =$
12 Hz), 3,37-3,24 (4 H), 3,14 (2 H, m), 2,83 (3 H, m), 1,80
30 (2 H, m), 0,96 (3 H, t, $J = 7,4$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (d_6 -DMSO):
161,77, 161,69, 147,50, 141,55, 138,87, 138,81, 133,09,
126,85, 122,27, 117,50, 112,80, 56,92, 51,20, 26,20, 16,67,
10,97 ppm. IR (KBr): 3441, 3270, 1640, 1626, 1551, 972 cm^{-1} .
CIMS (metan): 318 (100%), 317 (40%).

35 Anal. beregn. for $C_{17}H_{23}N_3OS \cdot HCl \cdot 0,4 H_2O$:

C 56,54; H 6,92; N 11,64.

Funnet: C 56,71; H 7,05; N 11,55.

Eksempel 394-[4-metyl-1-piperazinyll]benzo[b]tiofen-2-metanol-hydroklorid

En omrørt løsning av etyl-4-[4-metyl-1-piperazinyll]-benzo[b]tiofen-2-karboksylat (1,04 g, 3,20 mmol) i 32 ml tørt tetrahydrofuran under nitrogen ble behandlet med litiumaluminiumhydrid (242 mg, 6,4 mmol). Etter 1 time ble 30 ml vann, natriumklorid og 60 ml 20:80 2-propanol:diklormetan tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med ytterligere to porsjoner 2-propanol:diklormetan, tørket med natriumsulfat og konsentrert. Kromatografi med 0:50:50 og deretter 5:50:50 dietylamin:etanol:etylacetat ga 0,75 g av en olje som stivnet over natten. Rekonstrering fra etanol flere ganger etterfulgt av oppløsning i 30 ml etanol, behandling med 3 ml 1,0 M saltsyre og konsentrering i vakuum ga tittelforbindelsen. Omkrystallisering fra acetonitril:metanol ga 0,66 g av et hvitt, fast materiale.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 11,19 (1 H, bs), 7,62 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,31 (1 H, d, $J = 0,9$ Hz), 7,26 (1 H, t, $J = 7,9$ Hz), 6,94 (1 H, dd, $J = 0,7, 7,6$ Hz), 5,70 (1 H, bm), 4,75 (3 H, s, 3,54-3,15 (8 H), 2,85 (3 H, s) ppm. ^{13}C NMR (d_6 -DMSO): 146,60, 146,08, 140,25, 133,25, 124,59, 117,75, 117,59, 112,60, 58,85, 52,69, 48,37, 42,02 ppm. IR (KBr): 3327, 2444, 1570, 1456, 1248, 1014, 781 cm^{-1} . CIMS (metan): 263 (62%), 262 (70%), 245 (100%).

$\text{IC}_{50} = 16$ nM (5-HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{HCl}$:

C 56,27; H 6,41; N 9,37.

Funnet: C 56,15; H 6,43; N 9,34.

Smp.: 204-205°C.

Eksempel 404-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyll]benzo[b]tiofen-2-(N-metyl-N-metoksy)karboksamid-hydroklorid

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved å følge prosedyren og målestokken som angitt i eksempel 10, bortsett fra anvendelse av 5 ekvivalenter N,O-dimetylhydroksylamin-hydroklorid som aminet med 5 ekvivalenter trimetylaluminium og ved anvendelse av tetrahydrofuran som løsningsmiddel. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 22 timer ved ca. 20°C. Kromatografi

under anvendelse av 50:50 og deretter 0:100 heksan:etylacetat ga en komponent med en $R_f = 0,4$ (etylacetat) som ble isolert som 0,88 g av et svakt, gult, fast materiale.

^1H NMR (CDCl_3): 8,33 (1 H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,51 (1 H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,37 (1 H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,35-7,20 (5 H), 6,91 (1 H, dd, $J = 0,7, 7,7$ Hz), 3,84 (3 H, s), 3,44 (3 H, s), 3,26 (4 H, m), 2,92-2,71 (8 H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3): 162,61, 149,83, 144,30, 132,35, 131,07, 129,70, 128,68, 128,38, 127,52, 126,04, 116,34, 112,32, 61,85, 60,48, 53,43, 52,27, 33,60, 33,13 ppm. IR (KBr): 3009, 2940, 2824, 1620, 1454, 1383 cm^{-1} . CIMS (metan): 410 (100%), 318 (48%).

Anal. beregn. for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$:

C 67,45; H 6,65; N 10,26.

Funnet: C 67,05; H 6,62; N 10,12.

Smp.: 130-131°C.

Dette ble omdannet til hydrokloridsaltet ved oppløsning i etanol, behandling med 1,0 M vandig saltsyre, konsentrering i vakuum og deretter rekonsentrering fra varm etanol ved langsomt konsentrering under en nitrogenstrøm under dannelse av 0,83 g av et hvitt, fast materiale.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 11,45 (1 H, bs), 8,13 (1 H, bs), 7,73 (1 H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,46 (1 H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,41-7,26 (5 H), 7,05 (1 H, d, $J = 7,5$ Hz), 3,84 (3 H, s), 3,72 (2 H, bd, $J = 11,1$ Hz), 3,59 (2 H, bd, $J = 11,2$ Hz), 3,47-3,28 (9 H), 3,17 (2 H, m) ppm. ^{13}C NMR (d_6 -DMSO): 161,09, 147,81, 143,24, 137,10, 132,24, 131,75, 128,66, 127,91, 127,75, 126,79, 117,49, 113,18, 61,81, 56,23, 51,06, 48,77, 32,85, 29,27 ppm. IR (KBr): 3437, 2934, 2425, 1632, 1458, 1379, 966 cm^{-1} . CIMS (metan): 410 (100%), 380 (40%), 18 (40%).

$\text{IC}_{50} = 2,4$ nM (5-HT_{1A} bindingsaffinitet)

$\text{IC}_{50} = 16$ nM (5-HT_{1D} bindingsaffinitet).

$\text{pA}_2 = 8,50$ (3%) (blokkering av 5-HT₁-lignende formidlet kontraksjon i hundeoverflatevene).

Anal. beregn. for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$:

C 61,94; H 6,33; N 9,42.

Funnet: C 62,03; H 6,41; N 9,43.

Smp.: 250-252°C (spaltning).

Eksempel 412-[4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2]-(2-propanol)hydroklorid-hemihydrat

Til en omrørt løsning av etyl-4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-karboksylat (1,24 g, 3,14 mmol) i 15 ml vannfritt tetrahydrofuran ved 0°C under nitrogen ble det tilsatt 2,2 ml 3 M metylmagnesiumklorid i tetrahydrofuran. Etter 5 minutter ble reaksjonsblandingen oppvarmet til ca. 20°C. Etter 6 timer ble 100 ml vann tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med 2 x 100 ml diklormetan. Ekstraktene ble tørket med natriumsulfat, ble konsentrert i vakuum til en olje og kromatografert med 50:50 etylacetat:heksan. Hydrokloridsaltet ble dannet ved oppløsning i 50 ml acetonitril og behandling med 1,1 ekvivalenter 1,0 M saltsyre, hvilket forårsaket at hydrokloridet utfeltes som 0,865 g av et hvitt, fast materiale.

¹H NMR (d₆-DMSO): 11,37 (1 H, bs), 7,58 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,40-7,19 (7 H), 6,95 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 5,65 (1 H, s), 3,69 (2 H, bm), 3,54-3,12 (10 H), 1,59 (s, 6 H) ppm.
¹³C NMR (d₆-DMSO): 156,56, 146,01, 139,69, 137,11, 133,63, 128,68, 128,65, 126,77, 124,33, 117,49, 115,13, 112,50, 70,46, 56,22, 51,22, 48,41, 39,51, 32,17 ppm. IR (KBr): 3389, 2972, 2558, 1570, 1456, 959 cm⁻¹ (metan): 381 (100%), 363 (100%), 289 (75%).

IC₅₀ = 4 nM (5-HT_{1A} bindingsaffinitet)
 IC₅₀ = 16 nM (5-HT_{1D} bindingsaffinitet).
 pA₂ = 7,44 (16%) (blokkering av 5-HT₁-lignende formidlet kontraksjon i hundeoverflateveve).

Anal. beregn. for C₂₃H₂₈N₂OS·HCl·0,5 H₂O:
 C 64,72; H 7,08; N 6,56.
 Funnet: C 64,84; H 7,05; N 6,50.
 Smp.: 193-195°C.

Eksempel 421-[4-(4-fenetylpiperazin-1-yl)benzo[b]tiofen-2-yl]etanonhydroklorid

Til en løsning av 4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-(N-metyl-N-metoksy)karboksamid (eksempel 40, 2,15 g, 5,25 mmol) i 25 ml tørt tetrahydrofuran ved 0°C under

nitrogen ble det tilsatt 3,5 ml 3,0 M metylmagnesiumklorid i tetrahydrofuran. Et brunt bunnfall ble dannet. Etter 0,5 time ble kjølebadet fjernet. Etter totalt 3 timer ble reaksjonsblandingen surgjort med 1,0 M vandig saltsyre, ble
5 omrørt i 0,33 time, ble gjort basisk med mettet, vandig natriumbikarbonat og ekstrahert med 2 x 100 ml diklormetan. Etter tørking med natriumsulfat og konsentrering i vakuum ble det gule produkt kromatografert med 50:50 og deretter 100:0 etylacetat:heksan, og komponenten med en R_f på 0,3 i det første
10 system ble isolert. Dette gule, faste materiale var det frie amin av tittelforbindelsen (1,90 g). CIMS (metan): 365 (100%), 273 (43%).

Anal. beregn. for $C_{22}H_{24}N_2OS$:

C 72,49; H 6,64; N 7,69.

15 Funnet: C 72,22; H 6,70; N 7,58.

Smp.: 131-132°C.

En 0,94 g porsjon av det ovenfor erholdte ble oppløst i 50 ml etanol, ble behandlet med 2,3 ml 1,0 M saltsyre, kon-
20 sentrert i vakuum, rekonsentrert fra 2 x 50 ml acetonitril og vakuumtørket ved 70°C i 9 timer under dannelse av 0,98 g av tittelforbindelsen.

1H NMR (d_6 -DMSO): 11,19 (1 H, bs), 8,22 (1 H, s), 7,74 (1 H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,49 (1 H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,41-
25 7,26 (5 H), 7,07 (1 H, d, $J = 7,5$ Hz), 3,74-3,62 (4 H), 3,51-3,27 (6 H), 3,17 (2 H, m), 2,71 (3 H, s) ppm. ^{13}C NMR (d_6 -DMSO): 192,45, 148,69, 143,19, 142,49, 137,01, 133,12, 128,69, 128,34, 126,83, 117,99, 113,53, 56,14, 51,12, 48,67, 29,34, 26,66 ppm. IR (KBr): 3435, 2922, 2668, 1460, 1277, 962 cm^{-1} .
30 CIMS (metan): 365 (100%), 273 (32%).

$IC_{50} = 22$ nM (5-HT_{1D} bindingsaffinitet)

$pA_2 = 7,87$ (1%) (blokkering av 5-HT₁-lignende formid-
let kontraksjon i hundeoverflatevene).

Anal. beregn. for $C_{22}H_{24}N_2OS \cdot HCl$:

35 C 65,90; H 6,28; N 6,99.

Funnet: C 65,79; H 6,31; N 7,34.

Smp.: 269-272°C (spaltning).

Eksempel 431-[4-(4-fenetyl)piperazin-1-yl]benzo[b]tiofen-2-yl]etanol-hydroklorid

Til delvis oppløst 1-[4-(4-fenetyl)piperazin-1-yl]-
 5 benzo[b]tiofen-2-yl]etanon-hydroklorid (0,92 g, 2,5 mmol, produkt fra eksempel 42) i 70 ml metanol ble det tilsatt natriumborhydrid (0,19 g, 5,0 mmol). Etter 0,33 time var reaksjonsblandingen klar og homogen. Reaksjonsblandingen ble opparbeidet etter 2 timer ved overhelling i 10 ml vann, ekstra-
 10 hering med 3 x 75 ml diklormetan og konsentrering av dinatriumsulfattørkede ekstrakter i vakuum. Produktet (R_f av 0,3 i etylacetat) ble oppløst i 50 ml acetonitril, ble behandlet med 2,5 ml 1,0 M saltsyre, konsentrert i vakuum og deretter rekoncentrert fra acetonitril:metanol under dannelsen av et hvitt,
 15 fast materiale. Etter vakuumbørking i 9 timer ved 70°C ble 0,865 g av tittelforbindelsen isolert som et hvitt, fast materiale.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 11,48 (1 H, bs), 7,61 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,40-7,23 (7 H), 6,95 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 5,76
 20 (1 H, bs), 5,07 (1 H, q, J = 6,2 Hz), 3,69 (2 H, bd, J = 10,6 Hz), 3,53 (2 H, m), 3,45-3,25 (6 H), 3,17 (2 H, m), 1,50 (3 H, d, J = 6,4 Hz) ppm. ^{13}C NMR (d_6 -DMSO): 152,13, 146,05, 139,74, 137,10, 133,35, 128,67, 126,79, 124,47, 117,62, 116,20, 112,54, 64,86, 56,19, 51,18, 48,45, 48,24, 29,29,
 25 25,68 ppm. IR (KBr): 3351, 2575, 1554, 2446, 1570 cm^{-1} . CIMS (metan): 367 (92%), 349 (100%), 275 (82%).

IC_{50} = 0,5 nM (5-HT_{1A} bindingsaffinitet)

IC_{50} = 3 nM (5-HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{HCl}$:

30 C 65,57; H 6,75; N 6,95.

Funnet: C 65,33; H 6,81; N 6,87.

Smp.: 165-167°C.

Eksempel 44

35 4-[4-fenylmetyl-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-metoksymetyl-hydroklorid

Til en løsning av 4-[4-fenylmetyl-1-piperazinyl]-benzo[b]tiofen-2-metanol (2,33 g, 6,88 mmol) (fra eksempel 2) i 30 ml tørt dimetylsulfoksid under nitrogen ble det tilsatt

60% natriumhydrid i en oljedispersjon (0,413 g, 10,3 mmol). Etter 0,16 time ble metyljod (0,57 ml, 8,3 mmol) tilsatt. Etter 1 time ble 100 ml vann tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med 2 x 100 ml eter. Eterekstraktene ble kombinert,
5 ble vasket med vann og deretter saltvann (50 ml hver gang) og ble deretter tørket med magnesiumsulfat og konsentrert i vakuum til en viskøs olje. Kromatografi (50:50 etylacetat:-heksan) ga en komponent med en R_f på 0,6 som en olje (1,84 g). Oljen ble oppløst i 50 ml acetonitril, ble behandlet med
10 2,5 ml 1,0 M saltsyre og konsentrert i vakuum og ble deretter rekonsentrert fra 50 ml acetonitril under dannelsen av 0,94 g av tittelforbindelsen som et off-hvitt, fast materiale.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 11,57 (1 H, bs), 7,74-7,71 (2 H), 7,63 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,51-7,46 (3 H), 7,42 (1 H, s),
15 7,28 (1 H, t, $J = 7,9$ Hz), 6,93 (1 H, d, $J = 7,7$ Hz), 4,70 (2 H, s), 4,42 (2 H, bd, $J = 5,3$ Hz), 3,52 (2 H, bd, $J = 9,6$ Hz), 3,43-3,24 (6 H), 3,30 (3 H, s) ppm. ^{13}C NMR (d_6 -DMSO): 146,37, 141,26, 140,74, 132,87, 131,58, 129,60, 129,46, 128,73, 125,11, 120,57, 117,54, 112,65, 68,83, 58,53, 57,38,
20 50,84, 48,15 ppm. IR (KBr): 3432, 2924, 2532, 2452, 1126, 954 cm^{-1} . CIMS (metan): 353 (100%), 352 (99%), 321 (87%).

Anal. beregn. for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{HCl}$:

C 64,85; H 6,48; N 7,20.

Funnet: C 65,05; H 6,51; N 7,36.

Smp.: 216-218°C.

Eksempel 45

4-(1-piperaziny1)benzo[b]tiofen-2-metoksymetyl-hydroklorid-hemihydrat

30 Reaksjonen ble utført ved N-debenzylering som angitt i eksempel 5 under anvendelse av 1,0 g 4-[4-fenylmetyl-1-piperaziny1]benzo[b]tiofen-2-metanol fremstilt i eksempel 44 som utgangsmateriale. Det urene produkt ble triturerert med 35:65 etylacetat:heksan, ble deretter oppvarmet til tilbake-
35 løpskokning med en 1:1 blanding av acetonitril:metanol (30 ml) og ble filtrert for å fjerne løselig materiale. Avkjøling, konsentrering til ca. 10 ml under en nitrogenstrøm og tilsetning av 20 ml acetonitril ga et brunt, fast materiale. Etter vakuumbtørking ved 70°C i 4 timer, ble 0,77 g av et off-hvitt,

fast materiale tilbake.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 9,55 (2 H, bs), 7,63 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,48 (1 H, d, J = 0,7 Hz), 7,29 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 6,94 (1 H, dd, J = 0,7, 8,0 Hz), 5,49 (1 H, bs), 4,71 (2 H, bs), 3,33 (3 H, s), 3,29 (8 H, bs) ppm. ^{13}C NMR (d_6 -DMSO): 146,92, 141,29, 140,77, 133,04, 125,14, 120,75, 117,53, 122,65, 68,85, 57,40, 48,46, 43,07 ppm. IR (KBr): 3434, 2930, 2818, 2795, 2712, 1454, 1375, 1253, 1136, 959 cm^{-1} . CIMS (metan): 263 (96%), 262 (70%), 231 (100%).

10 IC_{50} = 4 nM (5-HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{HCl} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$:

C 54,62; H 6,55; N 9,10.

Funnet: C 54,50; H 6,29; N 9,06.

Smp.: 246-254°C, mørkner >230°C.

15

Eksempel 46

4-[4-(2-(4-fluorfenyl)etyl)-1-piperazinyll]benzo[b]tiofen-2-metoksymetyl-hydroklorid, 0,2 hydrat

Forbindelsen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 20 44, bortsett fra at 4-[4-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-1-piperazinyll]benzo[b]tiofen-2-metanol (1,48 g, 4 mmol) ble anvendt som utgangsalcohol. Det urene produkt ble kromatografert i 50:50 etylacetat:heksan (R_f av 0,6) under dannelsen av 1,10 g av et gult, fast materiale, av hvilket 1,02 g ble oppløst i 50 ml acetoneitril, ble behandlet med 2,9 ml 1,0 M saltsyre, konsentrert i vakuum og vakuuamtørket (70°C, 9 timer) til 1,08 g av et hvitt, fast materiale.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 11,56 (1 H, bs), 7,65 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,44 (1 H, s), 7,39-7,32 (2 H), 7,30 (1 H, t, J = 7,7 Hz), 7,20 (2 H, t, J = 8,8 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 4,71 (2 H, s), 4,11 (1 H, bs), 3,68 (2 H, bd, J = 11,2 Hz), 3,55 (2 H, bd, J = 10,7 Hz), 3,44-3,25 (6 H), 3,33 (3 H, s), 3,17 (2 H, m) ppm. ^{13}C NMR (d_6 -DMSO): 162,75, 159,53, 146,37, 141,33, 140,75, 133,29, 133,25, 132,93, 130,63, 130,52, 125,14, 120,49, 117,60, 115,54, 115,27, 112,74, 68,86, 57,41, 56,10, 51,15, 48,33, 28,43 ppm (inkluderer ekstra topper på grunn av fluorkobling). ^{19}F NMR (d_6 -DMSO): -115,66 ppm. IR (KBr): 3434, 2928, 2542, 2442, 1510, 1462, 1223, 1086, 959 cm^{-1} . CIMS (metan): 385 (100%), 384 (52%), 353 (90%), 275 (50%).

$IC_{50} = 4 \text{ nM}$ (5-HT_{1A} bindingsaffinitet)

$IC_{50} = 17 \text{ nM}$ (5-HT_{1D} bindingsaffinitet).

$pA_2 = 7,98$ (5%) (blokkering av 5-HT₁-lignende formid-
let kontraksjon i hundeoverflatevene).

5 Anal. beregn. for $C_{22}H_{25}N_2OS \cdot HCl \cdot 0,2 H_2O$:

 C 62,24; H 6,27; N 6,60.

Funnet: C 62,23; H 6,18; N 6,63.

Smp.: 211-213°C.

10 Eksempel 47

4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-karboksal- dehyd

Til en omrørt løsning av 4-[4-(2-fenyletyl)-1-pipera-
zinyll]benzo[b]tiofen-2-(N-metyl-N-metoksy)karboksamid

15 (1,81 g, 4,42 mmol), fra eksempel 40, i 15 ml tørt tetrahydro-
furan avkjølt på et isbad og under nitrogen, ble det tilsatt
litiumaluminiumhydrid (0,338 g, 8,9 mmol). Etter 2,5 time ble
reaksjonsblandingen forsiktig behandlet med 20 ml vandig 1,0 M
kaliumhydrogensulfat og deretter 20 ml vann, og mettet nat-
20 riumbikarbonat (inntil blandingen var basisk, >30 ml). Produk-
tet ble ekstrahert med 2 x 50 ml eter, de kombinerte eterlag
ble vasket med 20 ml saltvann, ble tørket med magnesiumsulfat
og konsentrert i vakuum. Kromatografi (40:60, deretter 60:40,
deretter 100:0 etylacetat:heksan) ga en klar, guloransje for-
25 bindelse med $R_f = 0,35$ i det andre løsningsmiddelsystem
(1,01 g). Dette ble omkrystallisert fra heksan med litt di-
klormetan ved langsom fordampning under dannelse av 0,67 av et
oransje, fast materiale.

1H NMR ($CDCl_3$): 10,10 (1 H, s), 8,11 (1 H, d, J =
30 0,8 Hz), 7,54 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,43 (1 H, d, J = 8,0 Hz),
7,35-7,20 (5 H), 6,94 (1 H, dd, J = 0,8, 7,6 Hz), 3,26 (4 H,
m), 2,92-2,71 (8 H) ppm. ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 184,48, 150,87,
144,43, 141,68, 140,17, 133,33, 132,76, 129,30, 128,70,
128,45, 126,14, 117,38, 113,08, 60,48, 53,43, 52,47, 33,66
35 ppm. IR ($CHCl_3$ -løsning): 28,24, 1674, 1564, 1456, 1136 cm^{-1} .
CIMS (metan): 351 (100%), 259 (34%).

 Anal. beregn. for $C_{21}H_{22}N_2OS$:

 C 71,97; H 6,33; N 7,99.

Funnet: C 71,80; H 6,27; N 8,26.

Smp.: 99-100°C.

Eksempel 48

4-[4-(4-fenylkarbamoylbutyl)piperazin-1-yl]benzo[b]tiofen-2-
5 karboksylsyreetyler-hydroklorid

Til en løsning av etyl-4-(1-piperazinyll)benzo[b]tiofen-2-karboksylat-monohydroklorid fremstilt i eksempel 5 (2,00 g, 6,12 mmol) i 31 ml tørt N,N-dimetylformamid, ble det tilsatt natriumbikarbonat (1,03 g, 12,2 mmol) og 5-jod-N-fenylpentanamid (1,86 g, 6,12 mmol). Blandingen ble oppvarmet til 10 80°C under nitrogen i 24 timer, ble avkjølt til 20°C, ble behandlet med 50 ml mettet, vandig natriumbikarbonat og 100 ml vann og ble ekstrahert med 4 x 75 ml 2:1 eter:diklormetan. De kombinerte ekstrakter ble fortynnet med 50 ml etanol, ble vas- 15 ket med 50 ml vann, 50 ml saltvann, ble tørket over magnesiumsulfat/natriumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum. Det urene produkt ble kromatografert under anvendelse av 20:80 etanol:etylacetat, og komponenten med en R_f på ca. 0,5 (2,20 g) ble isolert. En løsning av 0,20 g av produktet i 5:2 etanol:- 20 diklormetan ble behandlet med en ekvivalent på 1,0 M saltsyre og ble konsentrert i vakuum. Omkrystallisering fra 10 ml 3:2 metanol:acetonitril ga 0,19 g av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale.

Anal. beregn. for $C_{26}H_{31}N_3O_3S \cdot HCl$:

25 C 62,20; H 6,44; N 8,37.

Funnet: C 62,22; H 6,32; N 8,31.

IR (KBr): 1709, 1678, 1443, 1254 cm^{-1} . CIMS (metan): 466 (100%). Smp.: 246-248°C (spaltning).

30 Eksempel 49

4-(1-piperazinyll)benzo[b]tiofen-2-(N-metyl)karboksamid-di-
hydrokloridhydrat

En løsning av 4-[4-(2,2-dimetyletylkarboksylat)-1-piperazinyll]benzo[b]tiofen-2-(N-metyl)karboksamid (0,81 g, 2,2 mmol) i 20 ml vannfritt 1,4-dioksan ble behandlet med 4 N 35 saltsyre/1,4-dioksan og fikk omrøres i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med acetonitril og ble konsentrert i vakuum til et fast materiale. Det faste materiale ble omkrystallisert fra 10 ml metanol og 5 ml acetonitril med eter. Det

voluminøse, faste materiale ble sugfiltrert under dannelse av 0,2380 g produkt.

^1H NMR (DMSO- d_6): 9,61 (1 H, bs), 9,53 (1 H, bs), 9,07 (1 H, bd, $J = 3,8$ Hz), 8,27 (1 H, s), 7,67 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,37 (1 H, t, $J = 7,6$ Hz), 6,98 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz), 5,02 (2 H, bs), 3,34 (8 H, bs), 2,84-2,83 (3 H) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 161,82, 148,14, 141,58, 139,05, 133,43, 126,89, 122,33, 117,52, 112,84, 48,56, 43,18, 25,96 ppm. IR (KBr): 3451, 3422, 1632, 1553 cm^{-1} . CIMS (metan): 276 (100%). Smp.: 291-294°C (spaltning).

$\text{IC}_{50} = 8,4$ nM (5-HT $_{1D}$ bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$:

C 47,19; H 5,66; N 11,79.

Funnet: C 47,48; H 5,74; N 11,75.

Eksempel 50

4-[4-[2-(4-nitrofenyl)etyl]-1-piperazinyllbenzo[b]tiofen-2-metanol-hydroklorid

Til en løsning av esterproduktet fra eksempel 52 (1,10 g, 2,50 mmol) i 25 ml vannfritt tetrahydrofuran ble det tilsatt litiumaluminiumhydrid (0,095 g, 2,50 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 0,5 time, og ytterligere 25 ml tetrahydrofuran ble tilsatt, og omrøringen ble fortsatt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble behandlet med 0,95 ml vann og deretter 1,5 ml 10% vandig natriumhydroksid og deretter 3 ml ytterligere vann, ble fortynnet med 0,95 ml vann og deretter 1,5 ml 10% vandig natriumhydroksid og deretter ytterligere 3 ml vann, ble fortynnet med 50 ml vann og ble ekstrahert med 3 x 50 ml diklormetan. De kombinerte ekstrakter ble vasket med 50 ml saltvann, ble tørket over magnesiumsulfat/natriumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum. Det urene produkt ble kromatografert under anvendelse av 50:50 etylacetat:heksan og deretter etylacetat. Komponenten med R_f lik 0,8 i etylacetat ble isolert. En løsning av produktet (0,43 g, 1,08 mmol) i en blanding av 50 ml etanol og 20 ml diklormetan ble behandlet med 1,3 ml 1,0 M vandig saltsyre og konsentrert i vakuum. Det resulterende, faste materiale ble omkrystallisert fra en blanding av 8 ml metanol og 15 ml acetonitril under dannelse av 0,42 g

gule krystaller.

^1H NMR (DMSO- d_6): 11,69 (1 H, bs), 8,26 (2 H, d, J = 8,9 Hz), 7,63 (3 H, m), 7,32 (1 H, s), 7,27 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 5,69 (1 H, bs), 4,76 (2 H, s), 3,70 (2 H, bm), 3,53 (4 H, bm), 3,32 (6 H, bm) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 146,56, 145,99, 145,20, 140,24, 133,22, 130,08, 124,56, 123,70, 119,27, 117,61, 112,62, 58,82, 55,19, 51,28, 48,33, 29,08 ppm. IR (KBr): 3266, 2373, 1516, 1343 cm^{-1} . CIMS (metan): 397 (30%), 380 (55%), 261 (100%).

10 IC_{50} = 1 nM (5-HT $_{1A}$ bindingsaffinitet)
 IC_{50} = 6 nM (5-HT $_{1D}$ bindingsaffinitet).
 Anal. beregn. for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$:
 C 58,13; H 5,59; N 9,68.
 Funnet: C 58,20; H 5,59; N 9,57.
 15 Smp.: 237-240°C (spaltning).

Eksempel 51

4-(1-piperazinyll)benzo[b]tiofen-2-metanol-hydroklorid

Til 4-[4-(2,2-dimetyletylkarboksylat)-1-piperazinyll]-benzo[b]tiofen-2-metanol (2,48 g, 7,12 mmol) ble det tilsatt 20 ml 4 N saltsyre i 1,4-dioksan under nitrogen, og blandingen ble omrørt i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert i vakuum. Flere forsøk på omkrystallisering mislyktes i å gi et analytisk rent materiale. Sluttproduktet var blekgult i farge (0,64 g).

^1H NMR (DMSO- d_6): 9,54 (1 H, bd), 7,61 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,35 (1 H, s), 7,25 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 6,93 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 4,76 (2 H, s), 4,14 (2 H, bs), 3,29 (8 H, s) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 146,62, 140,29, 133,36, 124,61, 117,97, 117,54, 112,50, 58,59, 48,42, 43,07 ppm. IR (KBr): 2940, 2826, 2797, 2716, 1456 cm^{-1} . CIMS (metan): 249 (65%), 231 (100%).
 Smp.: >300°C (spaltning).

Eksempel 52

Etyl-4-[4-[2-(4-nitrofenyl)etyl]-1-piperazinyll]benzo[b]tiofen-2-karboksylat-hydroklorid

Til en løsning av etyl-4-(1-piperazinyll)benzo[b]tiofen-2-karboksylat (eksempel 5) (6,00 g, 18,4 mmol) i 90 ml vannfritt N,N-dimetylformamid ble det tilsatt natriumbikar-

bonat (3,08 g, 36,7 mmol) og 2-(4-nitrofenyl)etyl bromid (4,22 g, 18,4 mmol), og blandingen ble oppvarmet til 80°C under nitrogen i 24,5 timer. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 64 timer. Ytterligere 2-(4-nitrofenyl)-etyl bromid (4,22 g, 18,4 mmol) ble tilsatt til reaksjonsblandingen og oppvarmet til 80°C i 8 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, ble behandlet med 400 ml mettet, vandig natriumbikarbonat, fortynnet med 800 ml vann og ekstrahert med 5 x 200 ml eter. De kombinerte ekstrakter ble vasket med 200 ml vann, 200 ml saltvann, ble tørket over magnesiumsulfat/natriumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum. Det urene produkt ble kromatografert under anvendelse av etylacetat. Komponenten med R_f på ca. 0,9 i 20:80 etanol:etylacetat ble isolert (4,57 g). En løsning av produktet (0,10 g, 0,23 mmol) i en blanding av 10 ml etanol og 10 ml diklormetan ble behandlet med 0,25 ml 1 M vandig saltsyre og ble konsentrert i vakuum. Det resulterende, faste materiale ble omkrySTALLISERT fra en blanding av 5 ml metanol og 3 ml acetonitril under dannelse av 98 mg av et brunt, fast materiale.

^1H NMR (DMSO- d_6): 11,5 (1 H, bs), 8,26 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 8,10 (1 H, s), 7,77 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,64 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,50 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 7,09 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 4,37 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 3,71 (2 H, bm), 3,59 (2 H, bm), 3,55-3,20 (8 H), 1,35 (3 H, t, J = 7,2 Hz) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 161,86, 148,22, 146,49, 145,33, 142,81, 132,60, 131,96, 130,08, 128,33, 127,81, 123,75, 117,99, 113,69, 61,48, 55,28, 51,11, 48,77, 29,05, 14,15 ppm. IR (KBr): 1711, 1522, 1348, 1256, 1246 cm^{-1} . CIMS (eE = 70 eV): 303 (100%).

Anal. beregn. for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$:

C 58,04; H 5,52; N 8,83.

Funnet: C 57,99; H 5,43; N 8,70.

Smp.: 252-254°C (spaltning).

Eksempel 53

5-[4-(2-hydroksymetylbenzo[b]tiofen-4-yl)piperazin-1-yl]pentansyrefenylamid-hydroklorid

En suspensjon av 4-[4-(4-fenylkarbamoylbutyl)piperazin-1-yl]benzo[b]tiofen-2-karboksytsyre-etylester (1,20 g, 2,58 mmol fra eksempel 48) i tørt tetrahydrofuran ble behand-

let med en molarekvivalent litiumaluminiumhydrid under nitrogen ved romtemperatur i 18 timer og ble deretter sekvensvis behandlet med 0,10 ml vann, 0,15 ml 10% vandig natriumhydroksid og 0,3 ml vann. Reaksjonsblandingen ble filtrert, konsentrert i vakuum og kromatografert under anvendelse av 0:100, deretter 20:80 etanol:etylacetat, og komponenten med en R_f på ca. 0,4 i det sistnevnte system ble isolert under dannelsen av 0,93 g (2,20 mmol). Dette ble oppløst i 70 ml 5:2 etanol:diklormetan, ble behandlet med 2,3 ml 1,0 M saltsyre, konsentrert i vakuum og omkrystallisert fra metanol:acetonitril under dannelsen av 0,86 g av tittelforbindelsen som et mørkebrunt, fast materiale.

Anal. beregn. for $C_{24}H_{29}N_3O_2S \cdot HCl \cdot 0,4 H_2O$:

C 61,70; H 6,64; N 8,99.

Funnet: C 61,91; H 6,64; N 9,00.

IR (KBr): 3408, 1599, 1541, 1443 cm^{-1} . CIMS (metan): 424 (100%). Smp.: 118-121°C (spaltning).

Eksempel 54

2-[4-(4-fenetyl)piperazin-1-yl]benzo[b]tiofen-2-ylmetyl]isoindol-1,3-dion-hydroklorid

30 ml vannfritt tetrahydrofuran ble tilsatt til en kolbe inneholdende 4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperaziny]benzo[b]tiofen-2-metanol (3,20 g, 9,08 mmol), trifenylfosfin (2,50 g, 9,53 mmol) og ftalimid (1,40 g, 9,53 mmol). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0°C i et isbad, og dietylazodikarbonsylat (1,5 ml, 9,53 mmol) ble tilsatt i løpet av 3 minutter. Badet ble fjernet etter omrøring under nitrogen i 20 minutter og ble omrørt ved romtemperatur i 15,5 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert i vakuum, og det urene produkt ble kromatografert under anvendelse av 40:60 etylacetat:heksan. Komponentene med R_f på ca. 0,4 ble isolert. Forbindelsen ble rekromatografert for å fjerne et biprodukt under anvendelse av 95:5 diklormetan:aceton og deretter under anvendelse av 5:95 eddiksyre:etylacetat. Komponentene med R_f på ca. 0,3 ble isolert (3,26 g) sammen med eddiksyre. Forbindelsen ble oppløst i 75 ml diklormetan, ble vasket med 50 ml mettet, vandig natriumbikarbonat, ble tørket over magnesiumsulfat/natriumsulfat, ble filtrert og konsentrert i vakuum (2,80 g). En løsning av produktet

(1,00 g, 2,08 mmol) i en blanding av 50 ml etanol og 50 ml diklormetan ble behandlet med 2,10 ml 1,0 M vandig saltsyre og ble konsentrert i vakuum. Det resulterende, faste materiale ble omkrystallisert fra en blanding av 50 ml metanol, 80 ml diklormetan og 8 dråper vann under dannelse av 0,87 g av titelforbindelsen.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6 + \text{CD}_3\text{OD} + \text{D}_2\text{O}$): 7,85 (4 H, m), 7,54 (1 H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,45 (1 H, s), 7,31 (6 H, m), 6,96 (1 H, d, $J = 7,8$ Hz), 5,04 (2 H, s), 3,60-3,10 (10 H), 3,01 (2 H, m) ppm. ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6 + \text{CD}_3\text{OD} + \text{D}_2\text{O}$): 168,56, 147,08, 141,37, 139,90, 135,89, 133,75, 131,94, 129,64, 127,93, 126,53, 124,35, 122,11, 118,74, 114,07, 57,78, 52,51, 49,74, 37,49, 30,53 ppm. IR (KBr): 2456, 2434, 1769, 1719, 1427, 1393, 1356 cm^{-1} . CIMS (metan): 482 (100%).

Anal. beregn. for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$:
 C 67,24; H 5,46; N 8,11.
 Funnet: C 67,01; H 5,48; N 7,93.
 Smp.: 297-300°C (spaltning).

Eksempel 55

4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-metanamin-dihydroklorid

Til en suspensjon av 2-[4-(4-fenetyl)piperazin-1-yl]-benzo[b]tiofen-2-ylmetyl]isoindol-1,3-dion (eksempel 54) (1,80 g, 3,74 mmol) i 16 ml etanol ble det tilsatt hydrazin-monohydrat (0,58 ml, 12 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 30 minutter under nitrogen. Ytterligere 16 ml etanol ble tilsatt, og tilbakeløpskokningen ble fortsatt i 45 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 timer, og tilbakeløpskokningen ble fortsatt i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, ble fortynnet med 100 ml eter og sugfiltrert med etervaskinger. Filtratet ble konsentrert i vakuum, og det urene produkt ble kromatografert under anvendelse av etylacetat og deretter 20:80 etanol:etylacetat og deretter 50:50 etanol:etylacetat. Komponenten med R_f på ca. 0,1 i det førstnevnte løsningsmiddelsystem ble isolert. En løsning av produktet (1,23 g, 3,50 mmol) i en blanding av 50 ml etanol og 50 ml diklormetan ble behandlet med 7,0 ml 1,0 M vandig saltsyre og

konsentrert i vakuum. Det resulterende, oljeaktige, faste materiale ble rekonsentrert fra acetonitril og ble vakuum-tørket under oppvarming under dannelse av 1,12 g av et brunt, fast materiale.

¹H NMR (DMSO-d₆): 11,66 (1 H, bs), 8,88 (2 H, bs), 7,78 (1 H, s), 7,68 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,62 (6 H, m), 6,98 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 4,33 (2 H, s), 3,64 (4 H, bm), 3,50-3,20 (7 H), 3,17 (2 H, m) ppm. ¹³C NMR (DMSO-d₆): 146,44, 140,87, 137,11, 135,17, 132,73, 128,64, 126,76, 125,63, 123,52, 117,39, 112,71, 56,01, 51,22, 48,24, 37,39, 29,35 ppm. IR (KBr): 3426, 2930, 2899, 2874, 2839, 1456 cm⁻¹. CIMS (metan): 352 (76%), 260 (100%).

IC₅₀ = 3 nM (5-HT_{1A} bindingsaffinitet)

IC₅₀ = 12 nM (5-HT_{1D} bindingsaffinitet).

Anal. beregn. for C₂₁H₂₅N₃S·HCl·0,7 H₂O:

C 57,72; H 6,55; N 9,61.

Funnet: C 57,61; H 6,38; N 9,54.

Smp.: 189-193°C (spaltning).

Eksempel 56

[4-(4-fenetyl)piperazin-1-yl]benzo[b]tiofen-2-yl]piperidin-1-yl-metanon-hydroklorid

Til en løsning av piperidin (1,13 ml, 1,41 mmol) i 40 ml vannfritt toluen ble det tilsatt 2,0 M trimetylaluminium i toluen (6,0 ml, 11,41 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 minutter, hvorefter etyl-4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazin-yl]benzo[b]tiofen-2-karboksylat, fra eksempel 6, (1,50 g, 3,80 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet ved 60°C under nitrogen i 23 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, ble helt over i 150 ml vann og ekstrahert med 4 x 100 ml diklormetan. De kombinerte ekstrakter ble vasket med 100 ml saltvann, ble tørket over magnesiumsulfat/natriumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum. Det urene produkt ble kromatografert under anvendelse av etylacetat. Komponenten med R_f på ca. 0,5 ble isolert. En løsning av produktet (1,57 g, 3,62 mmol) i en blanding av 50 ml etanol og 10 ml diklormetan ble behandlet med 3,65 ml 1 M vandig saltsyre og konsentrert i vakuum. Det resulterende, faste materiale ble omkrystallisert fra en blanding av 15 ml metanol og 10 ml acetonitril under

dannelse av 1,47 g av et off-hvitt, fast materiale.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 11,24 (H, bs), 7,72 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,63 (1 H, s), 7,36 (6 H, m), 7,04 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 3,62 (8 H, m), 3,50-3,20 (6 H), 3,15 (2 H, m), 1,65 (2 H, m), 1,57 (4 H, m) ppm. ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 162,34, 147,28, 140,54, 137,04, 136,05, 132,36, 128,74, 128,67, 126,80, 126,59, 122,26, 117,53, 113,24, 56,13, 51,12, 48,57, 29,29, 25,72, 25,63, 23,96 ppm. IR (KBr): 1618, 1452, 1433, 1267, 1258 cm^{-1} . CIMS (metan): 434 (100%).

10 $\text{IC}_{50} = 135$ nM (5-HT_{1D} bindingsaffinitet).

$\text{pA}_2 = 6,95$ (2%) blokkering av 5-HT₁-lignende formid-
let kontraksjon i hundeoverflatevene).

Anal. beregn. for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{OS} \cdot \text{HCl}$:

C 66,43; H 6,88; N 8,94.

15 Funnet: C 66,48; H 6,73; N 8,92.

Smp.: 248-252°C (spaltning).

Eksempel 57

[4-(4-fenetyl)piperazin-1-yl]benzo[b]tiofen-2-yl]pyrrolidin-1-yl-metanon-hydroklorid

20 Til en løsning av pyrrolidin (1,0 ml, 11,4 mmol) i 40 ml vannfritt toluen ble det tilsatt 2,0 M trimetylaluminium i toluen (6,0 ml, 12,0 mmol) under nitrogen, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter. Til denne løsning ble
25 det tilsatt etyl-4-[4-(2-fenyletyl)-1-piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-karboksylat fra eksempel 6 (1,5 g, 3,8 mmol). Reaksjonsblanding ble oppvarmet til 60°C i 26,5 timer. Reaksjonsblanding ble avkjølt til romtemperatur, ble helt over i 150 ml vann og ekstrahert med 4 x 100 ml diklormetan. De kombinerte
30 ekstrakter ble vasket med 100 ml saltvann, tørket over magnesiumsulfat/natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Det urene produkt ble kromatografert under anvendelse av etylacetat. Komponenten med R_f på ca. 0,5 ble isolert. En løsning av produktet (1,52 g, 3,62 mmol) i en blanding av 50 ml etanol og
35 10 ml diklormetan ble behandlet med 3,65 ml 1,0 M vandig saltsyre og konsentrert i vakuum. Det resulterende, faste materiale ble omkrystallisert fra en blanding av 20 ml metanol og 20 ml acetonitril under dannelse av 1,56 g off-hvite krystaller.

^1H NMR (DMSO- d_6): 10,71 (1 H, bs), 7,82 (1 H, s),
 7,71 (1 H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,35 (6 H, m), 7,04 (1 H, d, $J =$
 8,5 Hz), 3,84 (2 H, t, $J = 5,8$ Hz), 3,64 (6 H, m), 3,50-3,05
 (8 H), 2,48 (4 H, m) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 160,95, 147,57,
 5 141,04, 136,94, 132,92, 128,68, 127,00, 126,85, 123,25,
 117,51, 113,19, 56,18, 51,23, 48,71, 47,18, 29,23, 26,23,
 23,64 ppm. IR (KBr): 1603, 1522, 1452, 1418 cm^{-1} . CIMS (metan):
 420 (100%).

$\text{IC}_{50} = 25$ nM (5-HT $_{1D}$ bindingsaffinitet).

10 $\text{pA}_2 = 8,37$ (0%) (blokkering av 5-HT1-lignende formid-
 let kontraksjon i hundeoverflatevene).

Anal. beregn. for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{OS} \cdot \text{HCl}$:

C 65,84; H 6,65; N 9,21.

Funnet: C 65,82; H 6,87; N 9,36.

15 Smp.: 269-275°C (spaltnng).

Eksempel 58

3-[4-(4-fenetyl)piperazin-1-yl]benzo[b]tiofen-2-yl]akrylsyre- etylester-hydroklorid

20 Trietylfosfonoacetat (0,57 ml, 2,85 mmol) ble tilsatt
 til en suspensjon av natriumhydrid (0,11 g, 2,85 mmol) i
 4,0 ml vannfritt tetrahydrofuran under nitrogen ved romtemp-
 eratur. Etter omrøring i 30 minutter ble 4-[4-(2-fenyletyl)-1-
 piperazinyl]benzo[b]tiofen-2-karboksaldehyd (eksempel 47)
 25 (1,00 g, 2,85 mmol) tilsatt. Ytterligere 4,0 ml tetrahydro-
 furan ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til
 tilbakeløpskokning i 17 timer og ble deretter helt over i
 100 ml vann og ekstrahert med 3 x 100 eter. De kombinerte eks-
 trakter ble vasket med 100 ml saltvann, ble tørket over mag-
 30 nesiumsulfat/natriumsulfat, ble filtrert og konsentrert i
 vakuum. Det urene produkt ble kromatografert under anvendelse
 av 30:70 etylacetat:heksan. Komponenten med R_f på ca. (40:60
 etylacetat:heksan) ble isolert (0,71 g). En løsning av produk-
 tet (0,71 g, 1,69 mmol) i 50 ml etanol og 10 ml diklormetan
 35 ble behandlet med 1,75 ml 1,0 M vandig saltsyre og konsentrert
 i vakuum. Det resulterende, faste materiale ble omkrystallis-
 ert fra en blanding av metanol og diklormetan under dannelse
 av 0,55 g av tittelforbindelsen som et gult, fast materiale.

^1H NMR (DMSO- d_6): 11,30 (1 H, bs), 8,02 (1 H, s),

7,97 (1 H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,66 (1 H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,42-7,26 (6 H), 6,99 (1 H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,33 (1 H, d, $J = 15,6$ Hz), 4,21 (2 H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,77-3,56 (4 H), 3,52-3,21 (6 H), 3,21-3,10 (2 H), 1,27 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 165,63, 147,26, 141,16, 137,69, 137,52, 137,06, 133,05, 128,69, 127,98, 127,45, 126,81, 118,58, 117,43, 113,17, 60,23, 56,11, 51,16, 48,35, 29,34, 14,16 ppm. IR (KBr): 1079, 1624, 1458, 1262, 1165 cm^{-1} . CIMS (metan): 421 (100%).

Anal. beregn. for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$:

C 65,70; H 6,41; N 6,31.

Funnet: C 65,42; H 6,53; N 6,14.

Eksempel 59

3-[4-(4-fenetylpiperazin-1-yl)benzo[b]tiofen-2-yl]prop-2-en-1-ol-hydroklorid

3-[4-(4-fenetylpiperazin-1-yl)benzo[b]tiofen-2-yl]-akrylsyre-etylester (eksempel 58) (1,25 g, 2,97 mmol) ble tilsatt til en løsning av diisobutylaluminiumhydrid (15 ml av 1,0 M i toluen, 15,0 mmol) i 30 ml diklormetan avkjølt til -78°C . Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1,75 time, ble tilsatt 30 ml metanol og oppvarmet til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med eter, filtrert gjennom celitt, og filtratet ble konsentrert i vakuum. Det urene produkt ble kromatografert under anvendelse av 40:60 etylacetat:heksan og deretter etylacetat. Komponentene med R_f på ca. 0,1 (40:60 etylacetat:heksan) ble isolert. En løsning av produktet (0,87 g, 2,30 mmol) i 50 ml etanol og 1,0 ml diklormetan ble behandlet med 2,40 ml 1,0 M vandig saltsyre og konsentrert i vakuum. Det resulterende, faste materiale ble omkrystallisert fra metanol under dannelsen av 0,86 g av et fast materiale.

^1H NMR (DMSO- d_6): 10,90 (1 H, bs), 7,59 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,43-7,25 (7 H), 6,91 (2 H, m), 6,25 (1 H, dt, $J = 15,8, 4,8$ Hz), 5,02 (1 H, bs), 4,15 (2 H, bs), 3,75-3,51 (4 H), 3,51-3,27 (4 H), 3,27-3,08 (4 H) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 146,23, 141,14, 139,26, 137,10, 133,61, 133,50, 128,65, 128,63, 126,76, 125,43, 122,23, 120,27, 117,32, 112,90, 60,85, 56,19, 51,18, 48,31, 29,32 ppm. IR (KBr): 3395, 2581, 1568, 1458, 959 cm^{-1} . CIMS (metan): 379 (100%), 361 (75%), 287 (92%).

Smp.: 201-204°C (spaltning).

$pA_2 = 9,26$ (0%) (blokkering av 5-HT₁-lignende formid-
let kontraksjon i hundeoverflatevene).

Anal. beregn. for $C_{23}H_{26}N_2OS \cdot HCl$:

5 C 66,57; H 6,57; N 6,75.

Funnet: C 66,42; H 6,51; N 6,70.

Eksempel 60

A) 3-[4-(4-fenetylpiperazin-1-yl)benzo[b]tiofen-2-yl]-
10 akrylonitril-hydroklorid

B) 3-[4-(4-fenetylpiperazin-1-yl)benzo[b]tiofen-2-yl]-
 akrylamid-hydrokloridhydrat

Til ammoniumklorid (0,61 g, 11,41 mmol) ble det til-
satt 95 ml vannfritt diklormetan og 2,0 M trimetylaluminium i
15 toluen (5,7 ml, 11,4 mmol). Etter omrøring i 15 minutter ble
3-[4-(4-fenetylpiperazin-1-yl)benzo[b]tiofen-2-yl]akrylsyre-
etylester (eksempel 58) (1,60 g, 3,80 mmol) tilsatt. Reak-
sjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning under
nitrogen i 21,5 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til
20 romtemperatur, ble helt over i 200 ml vann og ekstrahert med 4
x 100 ml diklormetan. De kombinerte ekstrakter ble vasket med
100 ml saltvann, ble tørket over magnesiumsulfat/natriumsul-
fat, filtrert og konsentrert i vakuum. Det urene produkt ble
25 kromatografert under anvendelse av 60:40 etylacetat:heksan,
deretter etylacetat og deretter 20:80 etanol:etylacetat. To
komponenter ble isolert: A (R_f på ca. 0,4 i 40:60 etylacetat:-
heksan) og B (R_f på ca. 0,1 i 40:60 etylacetat:heksan).

En løsning av komponent A (0,14 g, 0,37 mmol) i 50 ml
etanol og 10 ml diklormetan ble behandlet med 0,40 ml 1,0 M
30 vandig saltsyre og konsentrert i vakuum. Det resulterende,
faste materiale ble omkrystallisert fra metanol og diklormetan
under dannelselse av 0,13 g av tittelforbindelsen A som gule
krystaller.

1H NMR (DMSO- d_6): 11,30 (1 H, bs), 7,92 (2 H, d, $J =$
35 16,7 Hz), 7,69 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,44-7,25 (6 H), 7,01
(1 H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,24 (1 H, d, $J = 16,5$ Hz), 3,78-3,65
(2 H), 3,65-3,52 (2 H), 3,51-3,21 (6 H), 3,21-3,09 (2 H) ppm.
 ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 147,50, 143,51, 141,24, 137,09, 132,89,
128,68, 127,77, 127,56, 126,81, 118,37, 117,58, 113,44, 97,19,

56,14, 51,14, 48,46, 29,38 ppm. IR (KBr): 2212, 1607, 1456, 959 cm^{-1} . CIMS (metan): 374 (100%). Smp.: 285-289°C (spaltning).

Anal. beregn. for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$:

5 C 67,37; H 5,91; N 10,25.

Funnet: C 67,27; H 5,96; N 10,31.

En løsning av komponent B (1,12 g, 2,86 mmol) i 50 ml etanol og 25 ml diklormetan ble behandlet med 3,0 ml 1,0 M vandig saltsyre og konsentrert i vakuum. Det resulterende, 10 faste materiale ble omkrystallisert fra metanol og diklormetan under dannelse av 0,85 g av tittelforbindelsen B som et gult, fast materiale.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 11,18 (1 H, bs), 7,82 (1 H, s) 7,74 (1 H, d, $J = 15,4$ Hz), 7,6 (1 H, s), 7,64 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,40-7,27 (6 H), 7,17 (1 H, s), 6,98 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,44 (1 H, d, $J = 15,4$ Hz), 3,75-3,65 (2 H), 3,65-3,55 (H), 3,49-3,21 (9 H), 3,19-3,10 (3 H) ppm. ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 165,91, 146,91, 140,31, 138,76, 137,04, 133,26, 132,82, 20 128,68, 126,86, 126,80, 126,23, 126,42, 117,4, 113,12, 56,13, 51,18, 48,37, 29,35 ppm. IR (KBr): 1667, 1622, 1601, 1458, 1381 cm^{-1} . CIMS (metan): 392 (100%). Smp.: 165-170°C (spaltning).

Anal. beregn. for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

25 C 61,94; H 6,34; N 9,42.

Funnet: C 62,18; H 6,29; N 9,35.

Eksempel 61

30 3-[4-(4-fenetylpiperazin-1-yl)benzo[b]tiofen-2-yl]propionsyreetyler-hydroklorid

Sinkstøv (5,72 g, 87,51 mmol) ble tilsatt til en suspensjon av 3-[4-(4-fenetylpiperazin-1-yl)benzo[b]tiofen-2-yl]akrylsyre-etyler (eksempel 58) (4,60 g, 10,94 mmol) og nikkell(II)klorid-heksahydrat (5,20 g, 21,88 mmol) i 100 ml 35 etanol. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbaketilbakekokning i 21 timer under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, ble filtrert gjennom celitt med eter-vasking, og filtratet ble konsentrert i vakuum. Det urene produkt ble kromatografert under anvendelse av 40:60 acetat:-

heksan og deretter etylacetat. Komponenten med R_f på ca. 0,5 i 40:60 etylacetat:heksan ble isolert under dannelsen av det frie amin av tittelforbindelsen (3,39 g). En løsning av produktet (0,89 g, 2,11 mmol) i 50 ml etanol ble behandlet med 2,2 ml 1,0 M vandig saltsyre og konsentrert i vakuum. Det resulterende, faste materiale ble omkrystallisert fra metanol og eter under dannelsen av 0,68 g av et hvitt, fast materiale.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 11,38 (1 H, bs), 7,59 (1 H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,41-7,22 (7 H), 6,94 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz), 4,09 (2 H, q, $J = 7,1$ Hz), 3,75-3,64 (2 H), 3,58-3,48 (2 H), 3,47-3,23 (10 H), 3,23-3,10 (2 H), 2,76 (2 H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,18 (3 H, t, $J = 7,1$ Hz) ppm. ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 171,71, 145,80, 143,30, 139,97, 137,09, 133,44, 128,67, 126,80, 124,52, 119,14, 117,38, 112,65, 60,04, 56,17, 51,20, 48,28, 34,82, 29,32, 25,43, 14,07 ppm. IR (KBr): 1732, 1456, 1250, 1202, 1118 cm^{-1} . CIMS (metan): 423 (100%), 331 (70%). Smp.: 175-178°C (spaltning).

Anal. beregn. for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$:

C 65,41; H 6,82; N 6,10.

Funnet: C 65,51; H 6,91; N 6,12.

Eksempel 62

3-[4-(4-fenetyl)piperazin-1-yl]benzo[b]tiofen-2-yl]propan-1-ol-hydroklorid

Litiumaluminiumhydrid (0,22 g, 5,68 mmol) ble tilsatt til en løsning av 3-[4-(4-fenetyl)piperazin-1-yl]benzo[b]tiofen-2-yl]propionsyre-etylester (fra eksempel 61) (1,20 g, 2,84 mmol) i 28 ml vannfritt tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 time under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble behandlet med 0,22 ml H_2O , 0,33 ml 10% vandig natriumhydroksid, ytterligere 0,66 ml H_2O og ble deretter fortynnet med 50 ml H_2O og ekstrahert med 3 x 100 ml eter. De kombinerte ekstrakter ble vasket med 100 ml saltvann, tørket over magnesiumsulfat/natriumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum. Det urene produkt ble kromatografert under anvendelse av 60:40 etylacetat:heksan. Komponenten med R_f på ca. 0,1 i 40:60 etylacetat:heksan ble isolert. En løsning av produktet (1,03 g, 2,71 mmol) i 50 ml etanol og 10 ml diklorometan ble behandlet med 2,75 ml 1,0 M vandig saltsyre og kon-

sentrert i vakuum. Det resulterende, faste materiale ble omkrystallisert fra metanol og eter under dannelse av 0,95 g av hvite krystaller.

^1H NMR (DMSO- d_6): 11,35 (1 H, bs), 7,58 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,39-7,19 (7 H), 6,93 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 4,60 (1 H, bs), 3,75-3,60 (2 H), 3,59-3,09 (12 H), 2,95 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 1,84 (2 H, m) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 145,69, 145,33, 139,87, 137,09, 133,64, 128,68, 126,80, 124,29, 118,58, 117,41, 112,64, 59,75, 56,20, 51,22, 48,34, 34,11, 29,30, 26,76 ppm. IR (KBr): 3364, 2924, 2581, 1462, 1420, 959 cm^{-1} . CIMS (metan): 381 (100%). Smp.: 227-229°C (spaltning).

Anal. beregn. for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{HCl}$:

C 66,25; H 7,02; N 6,72.

Funnet: C 66,44; H 7,12; N 6,76.

Eksempel 63

A) 3-[4-(4-fenetylpiperazin-1-yl)benzo[b]tiofen-2-yl]-propionitril-hydroklorid

B) 3-[4-(4-fenetylpiperazin-1-yl)benzo[b]tiofen-2-yl]-propionamid-hydroklorid

Til ammoniumklorid (0,49 g, 9,23 mmol) ble det tilsatt 75 ml diklormetan og 2,0 M trimetylaluminium i toluen (4,6 ml, 9,23 mmol). Etter omrøring i 15 minutter under nitrogen ble 3-[4-(4-fenetylpiperazin-1-yl)benzo[b]tiofen-2-yl]-propionsyre-etylester (fra eksempel 61) tilsatt (1,30 g, 3,08 mmol), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 21 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, ble helt over i 200 ml eter og ekstrahert med 4 x 100 ml diklormetan. De kombinerte ekstrakter ble vasket med 100 ml saltvann, ble tørket over magnesium/natriumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum. Det urene produkt ble kromatografert under anvendelse av 40:60 etylacetat:heksan, deretter etylacetat og deretter 20:80 etanol:etylacetat. To komponenter ble isolert: A (R_f på ca. 0,4 i 40:60 etylacetat:heksan) og B (R_f på ca. 0,1). Komponent B ble rekromatografert under anvendelse av 5:95 etanol:etylacetat.

En løsning av komponent A (0,33 g, 0,88 mmol) i 50 ml etanol og 10 ml diklormetan ble behandlet med 0,9 ml 1,0 M

vandig saltsyre og konsentrert i vakuum. Det resulterende, faste materiale ble omkrystallisert fra metanol og acetonitril under dannelse av 0,31 g av den første tittelforbindelse som et brunt, fast materiale.

¹H NMR (DMSO-d₆): 11,40 (1 H, bs), 7,63 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,40-7,26 (7 H), 6,97 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 3,75-3,64 (2 H), 3,61-3,50 (2 H), 3,48-3,09 (10 H), 2,98 (2 H, t, J = 7,1 Hz) ppm. ¹³C NMR (DMSO-d₆): 145,99, 141,28, 140,21, 137,10, 133,29, 128,67, 126,80, 124,85, 120,16, 119,88, 117,54, 112,76, 56,16, 51,17, 48,29, 29,33, 25,93, 18,37 ppm. IR (KBr): 3434, 2415, 1454, 1248, 957, 779 cm⁻¹. CIMS (metan): 376 (100%). Smp.: 196-198°C (spaltning).

Anal. beregn. for C₂₃H₂₅N₃S·HCl:

C 67,07; H 6,38; N 10,20.

Funnet: C 67,25; H 6,38; N 9,96.

En løsning av rekromatografert B (0,71 g, 1,8 mmol) i 50 ml etanol og 40 ml diklormetan ble behandlet med 1,85 ml 1,0 M vandig saltsyre og konsentrert i vakuum. Det resulterende, faste materiale ble omkrystallisert fra metanol og acetonitril under dannelse av 0,56 g av den andre tittelforbindelsen som et off-hvitt, fast materiale.

¹H NMR (DMSO-d₆): 11,32 (1 H, bs), 7,58 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,43-7,22 (8 H), 6,94 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 6,87 (1 H, bs), 3,75-3,64 (2 H), 3,59-3,48 (2 H), 3,47-3,20 (8 H), 3,20-3,07 (4 H), 2,53-2,48 (2 H) ppm. ¹³C NMR (DMSO-d₆): 172,74, 145,72, 144,44, 140,00, 137,08, 133,49, 128,69, 126,81, 124,38, 118,81, 117,38, 112,61, 56,20, 51,22, 48,32, 36,28, 29,32, 25,99 ppm. IR (KBr): 3416, 1670, 1456, 1422, 1404 cm⁻¹. CIMS (metan): 394 (100%). Smp.: 211-213°C (spaltning).

Forbindelsene av formel I er serotonin 5HT_{1A}-reseptormidler og er derfor anvendbare ved behandling av angst, hypertensjon og depresjon. Forbindelsenes affinitet for 5HT_{1A}-reseptoren kan vises ved reseptorbindende utprøvningsprosedyrer slik som beskrevet av Gozlan et al. i Nature, vol. 305, på sidene 140-142 (1983). Prosedyren ifølge Sleight et al. som rapportert i European Journal of Pharmacology, vol. 154, s.

255-261 (1988), kan anvendes for å vise at denne affinitet resulterer i en agonistisk effekt på reseptoren.

Forbindelsene nedsetter utbrenningen av neuroner i den dorsale rafekjerne som inneholder en av de høyeste densiteter av 5HT_{1A}-reseptorer i CNS. Inhibering av celleutbrenning resulterer i en reduksjon i mengden av serotonin som frigis i hjerneregioner som mottar bidrag fra den dorsale rafe, og forandrer derved serotonin-tonusen i systemet. En nedsettelse av utbrenningsgraden kan vises ved påføring av forbindelsene på gnagerhjernesnitt inneholdende den dorsale rafe, og måling av aktiviteten av individuelle neuroner. Denne prosedyre er blitt beskrevet av Sprouse et al. i European Journal of Pharmacology, vol. 167, s. 375-383 (1989). Andre 5HT_{1A}-agonister slik som buspiron, er blitt vist å inhibere rafecelleutbrenning, en effekt tilsynelatende felles for alle medlemmer av denne farmakologiske klasse (Vandermaelen et al., European Journal of Pharmacology, vol. 129, s. 123-130 (1986)).

Det er blitt rapportert at 5HT_{1A}-reseptormidler er effektive ved behandling av depresjon. 5HT_{1A}-agonisten, 8-hydroksy-2-(di-N-propylamino)tetralin (8-OH DPAT), ble vist å være effektiv i gnagermodeller med hensyn på depresjon. European Journal of Pharmacology, vol. 144, s. 223-229 (1987), Cerroo et al. og European Journal of Pharmacology, vol. 158, s. 53-59 (1988), Cerroo et al. Schweizer et al. rapporterte at buspiron, en partiell 5HT_{1A}-agonist, var anvendbar ved behandling av depresjon. Pharmacology Bulletin, vol. 22, nr. 1 (1986). Da forbindelsene ifølge oppfinnelsen er 5HT_{1A}-reseptormidler, vil de være anvendbare ved behandling av depresjon.

For å utvise en antidepressiv effekt er det nødvendig at forbindelsene administreres til pasienten i en effektiv mengde. Det doseområde ved hvilket disse forbindelser utviser denne antidepressive effekt, kan variere vidt avhengig av strengheten av pasientens depresjon, den bestemte forbindelse som administreres, administreringsrute, koadministrering av andre terapeutiske midler og nærvær av andre underliggende sykdomstilstander. Typisk vil forbindelsene bli administrert ved et doseområde på fra 0,5 mg/kg/dag til ca. 100 mg/kg/dag. Gjentatt daglig administrering kan være ønskelig og vil variere med de ovenfor beskrevne tilstander. Forbindelsene admin-

istreres imidlertid typisk fra én til fire ganger daglig.

Forbindelsene av formel I vil bedre pasientens sinnsstemning hvis disse lider av depresjon og enten lindre eller mildne de fysikalske lidelser som pasienten opplever.

5 Som angitt ovenfor, er forbindelsene av formel I serotonin-5HT_{1A}-agonister. Forbindelser som fremkaller denne effekt ved 5HT_{1A}-reseptoren, er også blitt funnet å utvise anxiolytiske egenskaper. European Journal of Pharmacology, vol. 88, s. 137-138 (1983), Gloser et al. og Drugs of the
10 Future, vol. 13, s. 429-439 (1988) Glaseat. En partiell 5HT_{1A}-agonist kjent som buspiron, markedsføres for tiden som et anxiolytisk middel. Da forbindelsene ifølge oppfinnelsen er 5HT_{1A}-agonister, vil de være anvendbare ved behandling av angst.

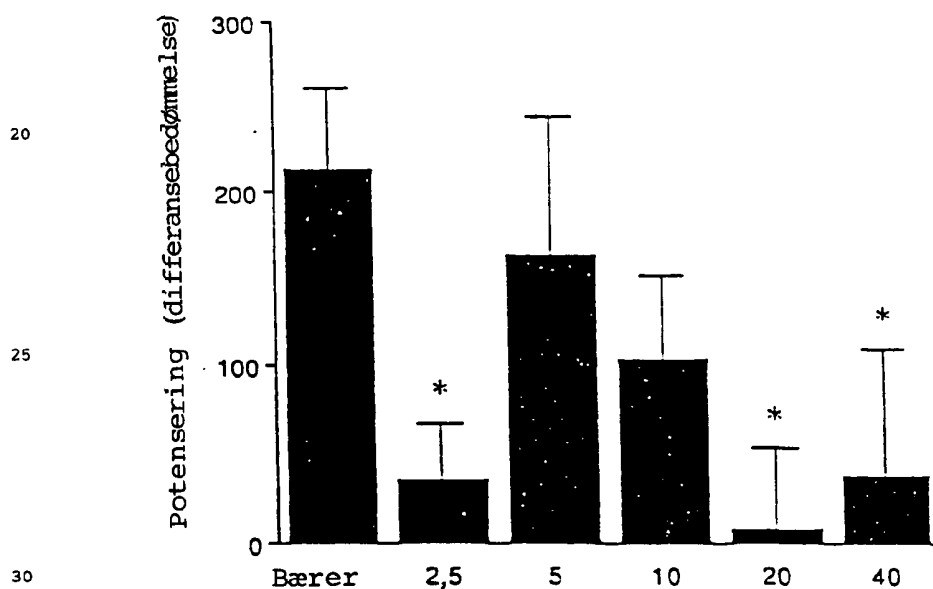
15 Det er også mulig å vise den anxiolytiske aktivitet av disse forbindelser ved deres evne til å blokkere nødsvokaliseringer i rotteunger. Denne test er basert på det fenomen at når en rotteunge fjernes fra sitt kull, vil den utstøte en ultrasonisk vokalisering. Det ble funnet at anxiolytiske mid-
20 ler blokkerer disse vokaliseringer. Testmetoden er blitt beskrevet av Gardner, C.R., Distress vocalization in rat pups: a simple screening method for anxiolytic drugs, J. Pharmacol. Methods 14:181-1879 (1985), og Insel et al., Rat pup ultrasonic isolation calls: Possible mediation by the benzodiazepine receptor complex, Pharmacol. Biochem. Behav., 24:1263-
25 1267 (1986).

Alternativt kan følgende metodikk anvendes for å vise deres anvendelighet. Dyr trenes og testes for fryktpotensiert forskrekkelse i en modifikasjon av metodene rapportert i
30 Hitchcock og Davis (1991). Kort angitt, ble rotter først gitt en tilpasningssesjon bestående av 30 forskrekkelsesstimuli. Disse data ble anvendt for å tilpasse rotter i grupper med lignende grunnlinjeforskrekkelsesamplituder. En treningssesjon fant sted én til to dager senere hvori rottene ble gitt 10
35 parede forsøk bestående av en visuell betinget stimulus (lys) umiddelbart etterfulgt av en ikke-betinget stimulus (fot-sjokk). Testsesjonen fant sted to dager senere. Produktet ifølge eksempel 15 ble administrert s.c. i siden, og 15 minut-

ter senere ble rottene gitt forskrekkelsesstimuli i fravær av den betingede stimulus (grunnlinjeforskrekkelsesmåling; Noise-Alone-forsøk) eller i nærvær av den betingede stimulus (fryktpotensiert forskrekkelsesmåling; Light-Noise-forsøk). Fryktpotensiert forskrekkelse var definert som høyere forskrekkelse i nærvær av den betingede fryktstimulus enn i dens fravær.

Statistisk analyse ble foretatt på de midlere forskrekkelsesamplituder for Noise-Alone- og Light-Noise-forskøkene, og de midlere differansebedømmelser (Light-Noise minus Noise-Alone-middelerverdier). Enveis variansanalyse ble foretatt på differansebedømmelsen og på Noise-Alone-bedømmelsene. Multippel sammenligningstest (Fisher PLSD) ble anvendt for å sammenligne hver dosegruppe med bærerkontrollgruppen. De følgende resultater ble beholdt:

15



30

Figur 1. Effekt av forbindelsen på fryktpotensiert forskrekkelse. Kurvene viser midlere potensiering (forskjell mellom Light-Noise og Noise-Alone midlere forskrekkelsesamplituder) etter behandling med bærer eller med forskjellige doser av forbindelsen s.c. *Signifikant forskjell ($p < 0,05$) fra bærergruppen ved Fisher PLSD.

35

Denne forbindelse utviste signifikant anxiolytisk aktivitet i den fryktpotensierte forskrekkelsestest. Dette er et mål på betinget frykt hvori rotter utviser en forøkt akustisk forskrekkelsesrefleks i nærvær av en lyd som tidligere er blitt assosiert med sjokk. Den fryktpotensierte forskrekkelsestest er følsom overfor anxiolytiske egenskaper av både 5HT_{1A}-partielle agonister og benzodiazepinagonister. Denne forbindelse nedsatte den fryktpotensierte forskrekkelse med statistisk signifikante effekter ved doser på 2,5, 20,0 og 40,0 mg/kg s.c. Forbindelsen nedsatte ikke grunnlinjeforskrekkel-
sesrefleksen, noe som indikerer at den ikke har muskelrelakserende aktivitet.

For å utvise denne anxiolytiske effekt er det nødvendig at forbindelsene administreres til pasienten i en effektiv mengde. Det doseområde ved hvilket disse forbindelser utviser denne anxiolytiske effekt, kan variere vidt avhengig av strengheten av pasientens angst, den bestemte forbindelse som administreres, administreringsrute, koadministrering av andre terapeutiske midler og nærvær av andre underliggende sykdomstilstander. Typisk vil forbindelsene bli administrert ved et doseområde på fra ca. 0,5 mg/kg/dag til ca. 100 mg/kg/dag. Gjentatt daglig administrering kan være ønskelig og vil variere med de ovenfor beskrevne betingelser. Forbindelsene administreres imidlertid typisk fra én til fire ganger daglig.

Forbindelsene av formel I utviser en hypotensiv effekt og er derfor anvendbare ved behandling av hypertensjon. Andre 5HT_{1A}-agonister slik som 8-OH-DPAT og flesinoksan, er blitt vist å være effektive ved behandling av hypertensjon i gnagermodeller, European Journal of Pharmacology, vol. 180, s. 339-349 (1990) og European Journal of Pharmacology, vol. 182, s. 63-72 (1990). Det er også mulig å demonstrere den antihypertensive effekt av disse forbindelser under anvendelse av gnagermodeller slik som den spontant hypertensive rotte. I denne modell administreres bærer til rotten oralt eller intravenøst, og et grunnlinjebloodtrykk etableres. Testforbindelsen administreres deretter ved samme rute, og nedsettelsen i blodtrykk observeres. Forbindelsene av formel I fremkaller en hypotensiv effekt.

For å fremkalle en antihypertensiv effekt er det nød-

vendig at forbindelsene administreres til pasienten i en effektiv mengde. Det doseområde ved hvilket disse forbindelser utviser denne hypotensive effekt, kan variere vidt avhengig av strengheten av pasientens hypertensjon, den bestemte forbindelse som administreres, administreringsrute, koadministrering av andre terapeutiske midler og nærvær av andre underliggende sykdomstilstander. Typisk vil forbindelsene bli administrert ved et doseområde på fra ca. 0,5 mg/kg/dag til ca. 100 mg/kg/dag. Gjentatt daglig administrering kan være ønskelig og vil variere med de ovenfor beskrevne betingelser. Forbindelsene administreres imidlertid typisk fra én til fire ganger daglig.

Serotonin-5HT_{1A}-agonister, slik som 8-OH DPAT, er også blitt vist å være effektive som analgetiske midler. Eide, Neuropharm. 31, 541 (1992). I tillegg til den litteratur som går forut for denne virkning, utviser forbindelsene av formel I en analgetisk effekt i *in vivo*-modeller kjent innen faget. En slik modell er eddiksyre-vridningstesten. I denne test administreres en gruppe på fra 5 til 10 mus testforbindelsen subkutant. 30 minutter etter administrering av testforbindelsen administreres musene eddiksyre intraperitonealt (0,25% volum/volum, 0,4 ml). Musene observeres deretter med hensyn på sprelling og vridning. Analgetiske midler blokkerer denne sprelling og vridning. De følgende resultater ble erholdt:

n	Forbindelse subs.	X	ED ₅₀ (mg/kg)
2	H	CH ₂ OH	0,61
2	H	CONH ₂	0,12
3	H	CH ₂ OH	1,74
2	4-Cl	CONH ₂	0,05
2	4-CH ₃	CONH ₂	0,03

Forbindelsene vil utvise denne analgetiske effekt ved de samme doser som beskrevet ovenfor for angst.

Det er også blitt observert at forbindelsene ifølge oppfinnelsen er anvendbare ved behandling av angina. Forøkt konsentrasjon av 5-HT er blitt funnet i koronarsinus hos pasienter med komplekse koronararterielesjoner. I ustabil angina forårsaker forbigående reduksjon av koronar blodstrømning gjentatte episoder av iskemi. Denne reduksjon av blodstrømning forårsakes av periodevis blodplateaggregering, trombedannelse eller begge ved seter for eksentrisk formet, koronar, arteriell stenose og endotelial dysfunksjon. Blodplateaggregering frigir 5-HT som ytterligere akselererer aggregering og vaskonstriksjon. Det er blitt rapportert at både 5-HT₁- (5-HT_{1D}-) og 5-HT₂-reseptorer formidler vaskonstriksjon i humane koronararterier. 5-HT stimulerer også en endoteliumavhengig vaskodilatering i normale koronararterier via 5-HT_{1D}-reseptoren. I endoteliumskadede koronararterier har imidlertid 5-HT en motstandsfri, vasosammentrekkende effekt. Forbindelser som utviser 5-HT_{1D}- (se Saxena, P.R. og Villalon, C.M.: 5-Hydroxytryptamine: a chameleon in the heart, Trends in Pharmacological Sciences 12:223-227, 1991) og 5-HT₂-reseptorantagonistaktivitet, kan derfor være gunstige for behandling av angina. Da spesifikke 5-HT₂-reseptorantagonister allerede er tilgjengelige, er foreliggende forskning bare fokusert på 5-HT_{1D}-reseptorantagonister.

Vi har anvendt safenøs hundevener for studie av 5-HT_{1D}-reseptorer som er lik, skjønt ikke fullstendig identisk, med humane, koronare 5-HT_{1D}-reseptorer (se Humphrey, P.P.A., Feniuk, W., Perren, M.J., Connor, H.E., Oxford, A.W., Coates, I.H. og Butina, D.: GR43175, a selective agonist for the 5-HT₁-like receptor in dog isolated saphenous vein, Br. J. Pharmacol. 94:1123-1132, 1988; Kaumann, A.J.: Human heart 5-HT receptors, Second international symposium on serotonin, from cell biology to pharmacology and therapeutics, Houston, 15.-18. september 1992).

Metoder: Bastardhunder som veide 12-18 kg, ble avlivet med en intravenøs injeksjon av en overdose av natriumpentobarbital. Safenøse vener ble isolert, fjernet, rensset for

omgivende bindevev og kuttet i spiralformede remser i en skål inneholdende Krebs-Henseleit-løsning med følgende sammensetning i mM: NaCl, 110,0; KCl, 4,8; CaCl₂, 2,5; KH₂PO₄, 1,2; EDTA(NaEDTA), 0,027; og ble konstant boblet med 95% O₂ - 5% CO₂. Med mindre annet er angitt, ble endoteliet av halspulsårer fjernet ved gnidning med en metallstav. Intaktheten eller fravær av funksjonelt endotelium ble sjekket ved nærvær eller fravær av en relakserende effekt av acetylcholin (10⁻⁵ M) i fenylefrin-sammentrukket vev (se Furchgott, R.F. og Zawadzki, J.V.: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholin, Nature 288:373-376, 1980). Hver muskelremse (3 x 30 mm) ble anbrakt i et vevbad ved 37°C og belastet med 2 g strekk. Kontraktilitet av vevene ble målt isometrisk med en Grass FT03 kraftfortrengningstransduktor og nedtegnet på en Strip-plansjeskriver. Vevene fikk stabiliseres i 2 timer før forsøket ble startet, under hvilket tidsrom de ble vasket gjentatte ganger. Vevene ble sammentrukket med 3,162 x 10⁻⁶ M fenylefrin og 40 mM KCl som fremkalte 60-70% av deres maksimale kontraktilrespons, for å kondisjonere vevet. 5-HT-doseresponsforsøk ble utført. Testforbindelsene ble deretter inkubert med vevet før et andre 5-HT-doseresponsforsøk ble utført. Data ble uttrykt som pA₂-verdien, den negative logaritme av den molare konsentrasjon av antagonist som fremkalte en todobbel skiftning i ED₅₀-verdiene av 5-HT-doseresponskurvene (se Van Rossum, J.M.: Cumulative dose-response curve: Technique for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143:299-330, 1963).

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres ved et utall ruter. De er effektive hvis de administreres oralt. Forbindelsene kan også administreres parenteralt (dvs. subkutan, intravenøst, intramuskulært eller intraperitonealt).

Som anvendt i foreliggende beskrivelse, angir:

- 35 a) uttrykket "pasient" et varmblodig dyr slik som f.eks. marsvin, mus, rotter, katter, kaniner, hunder, aper, sjimpanser og mennesker;

- b) uttrykket "behandle" refererer til forbindelsenes evne til enten å lindre, mildne eller nedsette progresjonen av pasientens sykdom.
- c) uttrykket "angst" refererer til den utiltalende, emosjonelle tilstand bestående av psykopsykologiske responser på forventning av uvirkelig eller innbilt fare, tilsynelatende resulterende fra ikke erkjent, intrapsykisk konflikt. Psykologiske, ledsagende omstendigheter innbefatter forøkt hjertehastighet, forandret respirasjonsgrad, svetting, skjelving, matthet og utmattelse; og psykologiske, ledsagende omstendigheter innbefatter følelse av truende fare, kraftløshet, engstelse og spenning.
- d) uttrykket "depresjon" skal betraktes som å omfatte de tilstander som den medisinske profesjon har referert til som majordepresjon, endogen depresjon, psykotisk depresjon, involusjonsdepresjon, involusjonsmelankoli, etc. Disse tilstander anvendes for å beskrive en tilstand hvori pasienten typisk opplever en intens tristhet og håpløshet, mental nedsettelse, tap av konsentrasjon, pessimistisk bekymring, håpløshet og agitasjon. Pasientene opplever ofte fysiske lidelser slik som søvnløshet, anoreksi, redusert energi, redusert libido, etc.

Serotonin-5HT_{1A}-agonister er også blitt vist å være anvendbare ved behandling av slag. Det er blitt funnet at disse forbindelser utviser en neurobeskyttende effekt og vil enten lindre eller inhibere den CNS-skade som typisk ledsager et slag. Denne neurobeskyttende effekt er antatt å skyldes serotoninens inhiberende effekt ved eksitatorisk neurotransmisjon. Eksempelvis har Bielenberg et al. vist at 5HT_{1A}-agonistene 8-OH-DPAT, buspiron, gepiron, ipsapiron og Bay R 1531 inhiberte eller reduserte neuronal destruksjon i gnagermodeller for slag. Stroke Supplement IV, vol. 21, nr. 12 (desember 1990). Da forbindelsene av formel I er serotonin-5HT_{1A}-agonister, vil de være anvendbare ved behandling av slag.

For å utvise denne neurobeskyttende effekt er det nødvendig at forbindelsene administreres til pasienten i en

effektiv mengde. Det doseområde ved hvilket disse forbindelser utviser denne effekt, kan variere vidt avhengig av strengheten av pasientens tilstand, den bestemte forbindelse som administreres, administreringsrute, koadministrering av andre terapeutiske midler og nærvær av andre underliggende sykdomstilstander. Typisk vil forbindelsene bli administrert ved et doseområde på fra 0,01 mg/kg/dag til ca. 100 mg/kg/dag. Gjentatt daglig administrering kan være ønskelig og vil variere med de ovenfor beskrevne tilstander. Forbindelsene administreres imidlertid typisk fra én til fire ganger daglig eller som en kontinuerlig intravenøs infusjon.

Slag er en tilstand hvori skade på hjernen oppstår på grunn av enten iskemisk eller hemoragiske lesjoner. Det er også vanlig angitt som en cerebrovaskulær skade. Forbindelsene av formel I kan anvendes for å behandle enhver av disse tilstander. Som anvendt her, angir uttrykket "behandling av slag" forbindelsenes evne til enten å inhibere eller redusere CNS-skaden som typisk ledsager et slag.

Som det klart vil fremgå for fagmannen, vil forbindelsene av formel I ikke korrigere enhver CNS-skade som allerede har oppstått som et resultat av den cerebrovaskulære skade. Forbindelsene skal administreres ved starten av den cerebrovaskulære skade, eller raskt deretter, før forekomst av utstrakt CNS-skade.

Forbindelsene av formel I er også serotonin-5HT_{1D}-reseptormidler. Affiniteten av forbindelsene for 5HT_{1D}-setet kan vises i bindingsprosedyrer slik som de som er beskrevet av Peroutka et al. i European Journal of Pharmacology, vol. 163, s. 133-166 (1989).

Det er blitt rapportert at 5HT_{1D}-agonister er effektive ved behandling av migrene. 5HT_{1D}-agonisten, sumatriptan, ble vist å fremkalle anti-migrenelignende effekter i dyremodeller og å avslutte akutte migreaneanfall i tidlige kliniske forsøk. Peroutka et al., id.; Saxena et al., TIPS, vol. 10, s. 200, mai 1989; og Hamel et al., Br. J. Pharmacol. (1991) 102, 227-223. Da forbindelsene av formel I er serotonin-5HT_{1D}-agonister, kan de anvendes for å avslutte migreaneanfall.

Migreaneanfall er assosiert med utstrakt dilatasjon av

den ekstracerebrale kranievaskulatur. Da serotonin-5HT_{1A}-agonister sammentrekker disse kar, er det for tiden antatt at dette er mekanismen ved hvilken de avslutter migreaneanfall. Saxena et al., id. Forbindelsene av formel I's evne til å fremkalle konstriksjon av disse ekstracerebrale kraniekar kan vises ved anvendelse av metoden ifølge Boer et al., Br. J. Pharmacol. (1991), 102, 323-330.

I tillegg til å avslutte akutte migreaneanfall kan forbindelsene administreres på en profylaktisk basis for å forhindre forekomst av migrene. For å fremkalle disse anti-migreneeffekter er det nødvendig at forbindelsene administreres til pasienten i en effektiv mengde. Det doseområde ved hvilket disse forbindelser utviser disse anti-migreneeffekter, kan variere vidt avhengig av strengheten av pasientens migrene, den bestemte forbindelse som administreres, administreringsrute, koadministrering av andre terapeutiske midler og nærvær av andre underliggende sykdomstilstander. Typisk vil forbindelsene bli administrert ved et doseområde på fra ca. 0,5 mg/kg/dag til ca. 100 mg/kg/dag. Gjentatt daglig administrering kan være ønskelig og vil variere med de ovenfor beskrevne tilstander. Forbindelsene administreres imidlertid typisk fra én til fire ganger daglig.

Farmasøytiske preparater kan fremstilles under anvendelse av teknikker velkjente innen faget. Typisk blandes en anti-depressiv, anxiolytisk, anti-hypertensiv, anti-slag- eller anti-migrenemengde av forbindelsen med en farmasøytisk akseptabel bærer.

For oral administrering kan forbindelsene formuleres i faste eller væskeformige preparater slik som kapsler, piller, tabletter, pastiller, smelter, pulvere, suspensjoner eller emulsjoner. Faste enhetsdoseringsformer kan være kapsler av vanlig gelatintype inneholdende f.eks. overflateaktive midler, smøremidler og inerte fyllstoffer slik som laktose, sukrose og maisstivelse, eller de kan være preparater med forlenget frigivelse. I en annen utførelsesform kan forbindelsene av formel I tabletteres med konvensjonelle tablettbaser slik som laktose, sukrose og maisstivelse i kombinasjon med bindemidler slik som akasie, maisstivelse eller gelatin, oppbrytende mid-

ler slik som potetstivelse eller alginsyre, og et smøremiddel slik som stearinsyre eller magnesiumstearat. Væskeformige preparater fremstilles ved oppløsning av den aktive bestanddel i et vandig eller ikke-vandig, farmasøytisk akseptabelt løsningsmiddel som også kan inneholde suspenderingsmidler, søtningsmidler, smaksgivende midler og konserveringsmidler som kjent innen faget.

For parenteral administrering kan forbindelsene oppløses i en fysiologisk akseptabel, farmasøytisk bærer og administreres enten som en løsning eller suspensjon. Eksempler på egnede, farmasøytiske bærere er vann, saltvann, dekstroseløsninger, fruktoseløsninger, etanol eller oljer av animalsk, vegetabilsk eller syntetisk opprinnelse. Den farmasøytiske bærer kan også inneholde konserveringsmidler, buffere, etc., som kjent innen faget.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også administreres topisk. Dette kan utføres ved enkel fremstilling av en løsning av den forbindelse som skal administreres, fortrinnsvis under anvendelse av et løsningsmiddel som er kjent for å aktivere transdermal absorpsjon slik som etanol eller dimetylsulfoksid (DMSO), med eller uten andre eksipienser. Fortrinnsvis vil topisk administrering bli utført under anvendelse av et plaster enten av reservoar- og porøs membrantype eller av en fast matriksvariant.

Enkelte egnede, transdermale anordninger er beskrevet i US patentskrifter nr. 3 742 951, 3 797 494, 4 996 934 og 4 031 894. Disse anordninger inneholder generelt et bakstykke som avgrenser én av dets overflater, et adhesivt lag som er permeabelt overfor det aktive middel som avgrenser den andre overflate, og minst ett reservoar inneholdende det aktive middel anbrakt mellom overflatene. Alternativt kan det aktive middel være inneholdt i et flertall av mikrokapsler fordelt gjennom det permeable klebemiddellag. I hvert tilfelle avgis det aktive middel kontinuerlig fra reservoaret eller mikrokapslene gjennom en membran over i klebemidlet som er permeabelt overfor det aktive middel som er i kontakt med huden eller slimhinnen hos resipienten. Hvis det aktive middel absorberes gjennom huden, administreres en regulert og på forhånd bestemt strømning av det aktive middel til resipienten.

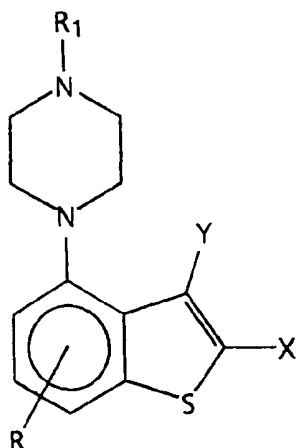
Når det gjelder mikrokapsler, kan det innkapslende middel også fungere som membranen.

I en annen anordning for transdermal administrering av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er den farmasøytisk aktive forbindelse inneholdt i en matriks fra hvilken den avgis i den ønskede, gradvise, konstante og regulerte grad. Matriksen er permeabel overfor frigivelse av forbindelsen via diffusjon eller mikroporøs strømming. Frigivelsen er hastighetsregulerende. Et slikt system som ikke krever noen membran, er beskrevet i US patentskrift nr. 3 921 636. Minst to typer av frigivelse er mulig i disse systemer. Frigivelse ved diffusjon oppstår når matriksen er ikke-porøs. Den farmasøytisk effektive forbindelse oppløses i og diffunderer gjennom matriksen i seg selv. Frigivelse ved mikroporøs strømming finner sted når den farmasøytisk effektive forbindelse transporteres gjennom en væskefase i porene til matriksen.

Forbindelsene av formel I kan også blandes med enhver inert bærer og anvendes i laboratoriebestemmelser for å bestemme konsentrasjonen av forbindelsene innen serum, urin, etc., hos pasienten, som kjent innen faget.

P a t e n t k r a v

1. Forbindelser,
karakterisert ved formelen:



Formel I

hvor Y er hydrogen eller C_{1-3} -alkyl; R er hydrogen; R_1 er hydrogen, C_{1-6} -alkyl, fenyl som eventuelt er monosubstituert med halogen, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoksy eller $-NO_2$, fenyl- C_{1-4} -alkyl eller fenylamido- C_{1-6} -alkyl; X er $-(CH_2)_nX_1$ eller $CH=CHX_1$; n er
5 et helt tall fra 0-2; X_1 er $-OH$, $-OR_2$, $-CO_2R_2$, $-CONR_2R_3$, $-CN$ eller $-COR_2$; R_2 og R_3 er hver uavhengig av hverandre hydrogen, C_{1-4} -alkyl, fenyl, fenyl- C_{1-4} -alkyl, eller R_2 og R_3 danner sammen $(CH_2)_m$ -sykloalkyl, hvor $m = 6$; og farmasøytisk akseptable addisjonssalter derav; forutsatt at når n er 0 eller X er
10 $-CH=CHX_1$, er X_1 ikke OH eller OR_2 .

2. Forbindelse ifølge krav 1,
karakterisert ved at R_1 er fenyl- C_{1-4} -alkyl.

15 3. Forbindelse ifølge krav 2,
karakterisert ved at Y er H .

4. Forbindelse ifølge krav 3,
karakterisert ved at X er CH_2OH .

20 5. Forbindelse ifølge krav 2,
karakterisert ved at X er $CONR_2R_3$ hvor R_2 og R_3 hver uavhengig av hverandre er H eller C_{1-4} -alkyl.

25 6. Forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et farmasøytisk preparat for anvendelse som en farmasøytisk substans.

7. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av depresjon.
30

8. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av angst.

35 9. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et farmasøytisk preparat for fremkallelse av en agonisteffekt ved $5HT_{1A}$ - eller $5HT_{1D}$ -reseptoren.

10. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av hypertensjon.

5 11. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av migrene.

12. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et farmasøytisk preparat for fremkallelse av en analgetisk effekt.

13. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av slag.

15

14. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av angina.