



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76877 (13) C2
(51) МПК

C07D 265/36 (2006.01)

C07D 267/14 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПОХІДНІ БЕНЗОКСАЗИНУ ЯК 5-HT₆ МОДУЛЯТОРИ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

1

(21) 20041210144

(22) 05.05.2003

(24) 15.09.2006

(86) РСТ/ЕР03/04671, 05.05.2003

(31) 60/378,003

(32) 13.05.2002

(33) US

(46) 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.

(72) Бергер Джейкоб, US, Кларк Робін Дуглас, US,
Жао Шу-Хай, US

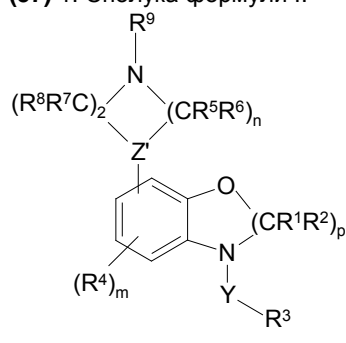
(73) Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, СН

(56) b.L.Roth et al., J.Pharmacol. Exp. THER.,
1994,268,pages 1403-14120, D.R. Sibley et al., Mol.
Pharmacol., 1993, 43, 320-327, A.J. Sleight et al.,
Neurotransmission, 1995, 11, 1-5, and A.J. Sleight et
al., Serotonin ID Research Alert, 1997, 2 (3), 115-8.
Bromidge S M et al.. Phenyl benzenesulfonamides
are novel and selective 5-HT₆ antagonists:
identification of N-(2,5-dibromo-3-fluorophenyl)-4-
methoxy-3-piperazin-1-ylbenzenesulfonamide (SB-
357134).

WO 9827081 A

WO 0114330 A

(57) 1. Сполука формули I:

її фармацевтично прийнятна сіль або проліки,
де

m - ціле число від 0 до 3;

кожне n і p, незалежно одне від одного, - ціле чис-
ло від 2 до 3;Y - це -S(O₂)- або -S(O₂)-N(R¹⁰)-, де R¹⁰ - водень
або нижчий алкіл;Z¹ - це CH або N;

2

кожний з R¹ і R², незалежно один від одного, - во-
день або алкіл;R³ - алкіл, арил, галоалкіл, гетероцикліл або гете-
роарил;кожний R⁴, незалежно один від одного, - гало, ал-
кіл, галоалкіл, алкокси, ціано, -SO₂R^a, -C(=O)-
NR^bR^c, -SO₂-NR^bR^c, -SR^b, N(R^b)-C(=O)-R^c, -C(=O)-
R^b або -N(R^b)-SO₂-R^a,

де

кожний R^a, незалежно один від одного, - алкіл або
галоалкіл,кожний R^b і R^c, незалежно один від одного, - во-
день, алкіл або галоалкіл;кожний R⁵, R⁶, R⁷ і R⁸, незалежно один від одного,
- водень або алкіл;R⁹ - водень, алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл або
бензил; або R⁹ і один з R⁵, R⁶, R⁷ або R⁸ разом з
атомами, до яких вони приєднані, можуть форму-
вати гетероциклоамінне кільце з 5 - 7 кільцевими
атомами.

2. Сполука за п. 1, де m - ціле число від 0 до 2.

3. Сполука за п. 1,

де m - ціле число від 0 до 1;

n - ціле число від 2 до 3, p - 2;

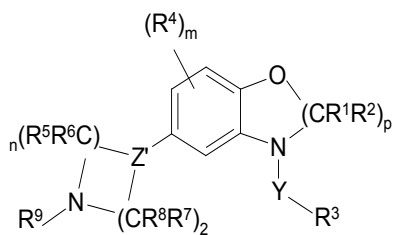
Y - це -S(O₂)-;Z¹ - це N;кожний з R¹ і R² - водень;R³ - арил або гетероарил;кожний R⁴, незалежно один від одного, - гало, ал-
кіл або алкокси;кожний з R⁵, R⁶, R⁷ і R⁸, незалежно один від одно-
го, - водень або алкіл;R⁹ - водень, алкіл.4. Сполука за будь-яким з пп. 1 - 3, де Z¹ - N.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 формули:

(13) C2

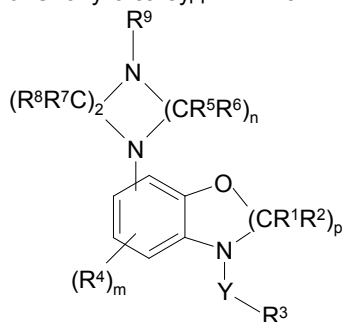
(11) 76877

(19) UA



де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, m, n, p$ і Y - як визначено в цих пунктах.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 формули:



де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, m, n, p$ і Y - як визначено в цих пунктах.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1 - 6, де n та p дорівнюють 2.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1 - 7, де Y - це $-SO_2-$.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1 - 8, де R^1 та R^2 - водень.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1 - 9, де кожний R^4 , незалежно один від одного, - гало, алкокси або алкіл.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1 - 10, де кожний R^4 , незалежно один від одного, - хлор, фтор, метокси або метил.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1 - 11, де m дорівнює 1.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1 - 9, де R^3 - це арил або гетероарил.

14. Сполука за п. 13, де R^3 - це арил.

15. Сполука за будь-яким з п. 13 або 14, де R^3 - факультативно заміщений феніл або факультативно заміщений нафтил.

16. Сполука за будь-яким з пп. 13 - 15, де R^3 - феніл або галогензаміщений феніл.

17. Сполука за будь-яким з пп. 13 - 16, де R^3 - це феніл, 2-фторфеніл, 2-хлорфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 4-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-метоксифеніл, 3,5-дихлорфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 3-метансульфоніламінофеніл, 2-метансульфонілфеніл, 2-карбамоїлфеніл, 3-метансульфонілфеніл, 4-метансульфонілфеніл, 3-фторфеніл, нафтил, 2,4-дифторфеніл, 2-

ціанофеніл, 2-хлор-4-фторфеніл, 5-фтор-2-метилфеніл, 5-хлорнафтил.

18. Сполука за будь-яким з пп. 13 - 17, де R^3 - це 4-фтор-2-метилфеніл, 2-гідроксифеніл, 4-піперазин-1-іл або 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл.

19. Сполука за будь-яким з пп. 1 - 17, де R^3 - це феніл, 2-хлорфеніл або 2-фторфеніл.

20. Сполука за п. 13, де R^3 - гетероарил.

21. Сполука за п. 20, де R^3 - це факультативно заміщений ізохінолін, факультативно заміщений хінолін, факультативно заміщений тіофеніл, факультативно заміщений бензотіадіазоліл, факультативно заміщений імідазоліл або факультативно заміщений бензоксадіазоліл.

22. Сполука за п. 21, де R^3 - хінолін-8-іл, 2-тіофеніл, 5-хлортіофен-2-іл, ізохінолін-5-іл, бензо[1,2,5]тіадіазол-4-іл, 1-метил-1H-імідазол-4-іл або бензо[1,2,5]оксадіазол-4-іл.

23. Сполука за будь-яким з пп. 1 - 3, де Y - це $-SO_2-$.

24. Сполука за п. 23, де R^3 - це арил або гетероарил.

25. Сполука за п. 23 або 24, де кожний R^4 , незалежно один від одного, - гало, алкокси або алкіл.

26. Сполука за будь-яким з пп. 23 - 25, де R^1 і R^2 - водень.

27. Сполука за будь-яким з пп. 23 - 26, де n і p дорівнюють 2.

28. Сполука за будь-яким з пп. 23 - 27, де m дорівнює 0 або 1.

29. Сполука за будь-яким з пп. 23 - 28, де Z^1 - це N.

30. Сполука за будь-яким з пп. 1 - 3, де R^3 - це арил або гетероарил.

31. Сполука за п. 30, де кожний R^4 , незалежно один від одного, - це гало, алкокси або алкіл.

32. Сполука за п. 31, де Z^1 - це N.

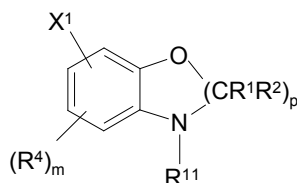
33. Сполука за п. 14, де R^9 - це водень.

34. Сполука за п. 31, де R^5, R^6, R^7 та R^8 - це водень.

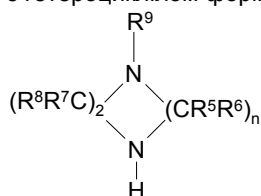
35. Сполука за п. 31 або 32, де m дорівнює 0.

36. Спосіб одержання сполуки за п. 4, в якому проводять:

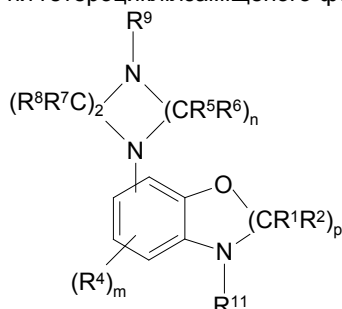
(а) взаємодію галогенарилу формули



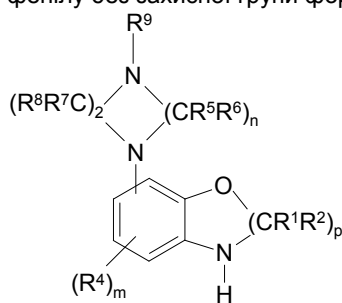
з гетероциклом формули



в присутності каталізатора приєднання і отримання гетероциклізаміщеного фенілу формули



(b) зняття дії захисної групи гетероциклізаміщеного фенілу і отримання гетероциклізаміщеного фенілу без захисної групи формули:

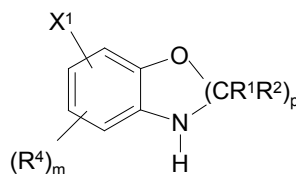


(c) взаємодію гетероциклізаміщеного фенілу без захисної групи із сполукою формули:

R^3-Y-W ,
з отриманням сполуки за п. 1, де $R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, m, n, p$ - як визначено в п. 1;
 W - активуюча група;
 R^{11} - N-захисна група;
 X^1 - галоген.

37. Спосіб одержання сполуки за п. 4, в якому проводять:

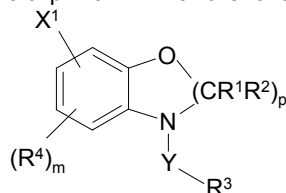
(a) взаємодію галогенованого арилу формули



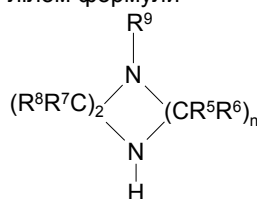
із сполукою формули

R^3-Y-W

з отриманням галогенованого фенілу формули



(b) взаємодію галогенованого фенілу з гетероциклом формули



в присутності каталізатора приєднання з отриманням сполуки за п. 1, де $Y, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, m, n, p$ - як визначено в п. 1;
 W - активуюча група;
 X^1 - галоген.

38. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість щонайменше однієї сполуки за пунктами 1-35 разом з одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями, для лікування хвороб.

39. Застосування однієї або кількох сполук за будь-яким з пп. 1 - 35 для виробництва ліків для лікування хворобливого стану або запобігання хворобливому стану, що поліпшується дією 5-HT6 агоністів.

40. Застосування за п. 39, де хворобливий стан включає порушення центральної нервової системи.

41. Застосування за п. 39, де хворобливий стан включає психози, шизофренію, маніакальну депресію, неврологічні порушення, порушення пам'яті, синдром порушення уваги, хворобу Паркінсона, боковий аміотрофічний склероз, хворобу Альцгеймера і хворобу Гантінгтона.

42. Застосування за п. 39, де хворобливий стан включає порушення шлунково-кишкового тракту.

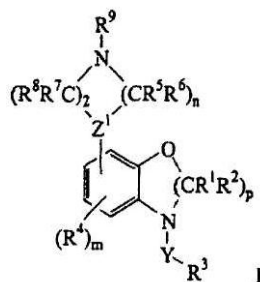
Даний винахід стосується похідних бензоксазину і композиції сполук, методів використання їх як терапевтичних агентів і методів лікування ними.

Дія нейротрансмітеру 5-гідрокситриптаміну (5-HT) як основного модулюючого трансмітера в головному мозку спрямовано на сімейство рецепто-

рів 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ та 5-HT₇. На підставі високої активності м-РНК 5-HT₆ рецептору в головному мозку, встановили, що 5-HT₆ рецептор може грати роль в патології і лікуванні порушень центральної нервової системи (ЦНС). Зокрема, 5-HT₆ вибірні ліганди визначені як ті, що потенційно можуть бути використаними у лікуванні таких порушень центральної нервової системи як хвороба Паркінсона, хвороба Гантінгтона, тривожність, депресія, маніакальна депресія, психоз, епілепсія, нав'язливий невроз, мігрень, хвороба Альцгеймера, порушення сну, харчові порушення, такі як анорексія і булемія, приступи паніки, гіперактивність дефіциту уваги (ADHD), дефіцит уваги (ADD), абстиненція, що спричинена зловживанням кокаїном, етанолом, нікотиним і бензодіазепіном, шизофренія, а також порушення, що спричинені спінальною травмою і/або порушеннями голови, таким як гідроцефалія. Такі сполуки, ймовірно, будуть застосовуватися для лікування ряду шлунково-кишкових (GI) порушень, таких як порушення функції кишечника. [Дивись, наприклад, B.L. Roth et al., J. Pharmacol. Exp. THER., 1994, 268, pages 1403-14120, D.R. Sibley et al. Mol. Pharmacol., 1993, 43, 320-327, A.J. Sleight et al., Neurotransmission, 1995, 11, 1-5, and A.J. Sleight et al., Serotonin ID Research Alert, 1997, 2 (3), 115-8].

Не дивлячись на те, що деякі 5-HT₆ модулятори розкриті, зберігається потреба в сполуках, які можна використати для 5-HT₆ модуляції.

Об'єкт даного винаходу - це (i): сполука формули I:



її фармацевтично прийнятна сіль або проліки, де
m - ціле число від 0 до 3;
кожний n і p, незалежно один від одного, - 2 або 3;
Y - -SO₂- або -SO₂-N(R¹⁰)-, де R¹⁰ - водень або нижчий алкіл;
Z' - CH або N;
кожний з R¹ і R², незалежно один від одного, - водень або алкіл;
R³ - алкіл, арил, галоалкіл, гетероцикліл або гетероарил;
кожний R⁴, незалежно один від одного, - гало, алкіл, галоалкіл, алкокси, ціано, -SO₂R^a, -C(=O)-NR^bR^c, -SO₂-NR^bR^c, -SR^b, -N(R^b)-C(=O)-R^c, -C(=O)-R^b або -N(R^b)-SO₂-R^a,
де
кожний R^a, незалежно один від одного, - алкіл або галоалкіл, і
кожний R^b і R^c, незалежно один від одного, - водень, алкіл або галоалкіл,
кожний R⁵, R⁶, R⁷ і R⁸, незалежно один від одного, - водень або алкіл,

R⁹ - водень, алкіл, циклоалкіл або бензил; або R⁹ і один з R⁵, R⁶, R⁷ або R⁸ разом з атомами, з якими вони утворюють гетероциклоамінне 5-7 атомне кільце.

Подальшими об'єктами даного винаходу є:

(ii) Сполука п.(i),
де m - число від 0 до 2.

(iii) Сполука п.(i),
де m - число від 0 до 1;
n - число від 2 до 3;

p=2;

Y - -S(O₂)-;

Z' - N;

R¹ і R² - водень;

R³ - арил або гетероарил;

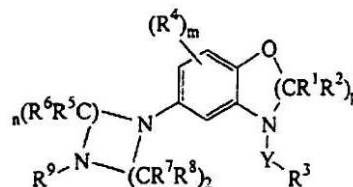
R⁴, незалежно один від одного, - галоген, алкіл або алкокси;

кожний з R⁵, R⁶, R⁷ і R⁸, незалежно один від одного, - водень або алкіл;

R⁹ - водень, алкіл.

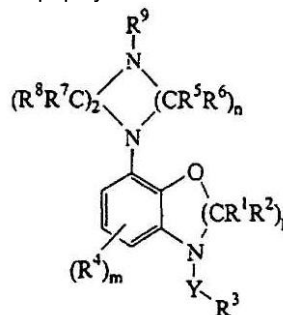
(iv) Сполука за будь-яким з пп.(i)-(iii), де Z'-N.

(v) Сполука за будь-яким з пп.1-4 це сполука формули:



де R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, m, n, p, і Y описані вище,

(vi) Сполука за будь-яким з пп.(i)-(iv) це сполука формули:



де R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, m, n, p, і Y описані вище.

(vii) Сполука за будь-яким з пп.(i)-(vi),
де n і p - 2.

(viii) Сполука за будь-яким з пп.(i)-(vii),
де Y - -SO₂-.

(ix) Сполука за будь-яким з пп.(i)-(viii),
де R¹ і R² - водень.

(x) Сполука за будь-яким з пп.(i)-(ix),
де кожний R⁴, незалежно один від одного, - галоген, алкокси або алкіл.

(xi) Сполука за будь-яким з пп.(i)-(x),
де кожний R⁴, незалежно один від одного, - хлор, фтор, метокси або метил.

(xii) Сполука за будь-яким з пп.(i)-(xi),
де m - 1.

(xiii) Сполука за будь-яким з пп.(i)-(ix),
де R³ - арил або гетероарил.

(xiv) Сполука за п.(xiii),
де R³ - арил.

(xv) Сполука за будь-яким з пп.(xiii)-(xiv), де R^3 - факультативно заміщений феніл або факультативно заміщений нафтил.

(xvi) Сполука за будь-яким з пп.(xiii)-(xv), де R^3 - феніл або галоген заміщений феніл.

(xvii) Сполука за будь-яким з пп.(xiii)-(xvi), де R^3 - феніл, 2-фторфеніл, 2-хлорфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 4-хлорфеніл, 3-хлорофеніл, 4-метоксифеніл, 3,5-дихлорфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 3-метансульфоніл феніл, 2-метансульфонілфеніл, 2-карбамоілфеніл, 3-метансульфонілфеніл, 4-метансульфонілфеніл, 3-фторфеніл, нафтил, 2,4-дифторфеніл, 2-ціанофеніл, 2-хлор-4-фторфеніл, 5-фтор-2-метилфеніл, 5-хлорнафтил.

(xviii) Сполука за будь-яким з пп.(xiii)-(xvii), де R^3 - 4-фтор-2-метилфеніл, 2-гідроксифеніл, 4-піперазин-1-іл або 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл.

(xix) Сполука за будь-яким з пп.(i)-(xvii), де R^3 - феніл, 2-хлорфеніл, 2-фторфеніл.

(xx) Сполука за п.(xiii),

де R^3 - гетероарил.

(xxi) Сполука за п.(xx),

де R^3 - факультативно заміщений ізохінолін, факультативно заміщений хінолін, факультативно заміщений бензотіадіазолін, факультативно заміщений імідазолін або факультативно заміщений бензоксадіазолін.

(xxii) Сполука за п.(xxi),

де R^3 - хінолін-8-іл, 2-тіафеніл, 5-хлортіафен-2-іл, ізохінолін-5-іл, бензо[1,2,5]тіадіазол-4-іл, 1 - метил-1Н-імідазол-4-іл або бензо[1,2,5]оксадіазол-4-іл.

(xxiii) Сполука за будь-яким з пп.(i)-(iii),

де Y - $-SO_2-$.

(xxiv) Сполука за п.(xxiii),

де R^3 - арил або гетероарил.

(xxv) Сполука за п.(xxiii) або (xxiv),

де кожний R^4 , незалежно один від одного, - гало, алкокси або алкіл.

(xxvi) Сполука за будь-яким з пп.(xxiii)-(xxv),

де R^1 і R^2 - водень.

(xxvii) Сполука за будь-яким з пп.(xxiii)-(xxvi),

де n і p - 2.

(xxviii) Сполука за будь-яким з пп.(xxiii)-(xxvii),

де m - 0 або 1.

(xxix) Сполука за будь-яким з пп.(xxiii)-(xxviii),

де Z^1 - N.

(xxx) Сполука за будь-яким з пп.(i)-(iii),

де R^3 - арил або гетероарил.

(xxxi) Сполука за п.(xxx),

де кожний R^4 , незалежно один від одного, - гало, алкокси або алкіл.

(xxxii) Сполука за п.(xxxi),

де Z^1 - N.

(xxxiii) Сполука за п.(xiv),

де R^9 - водень.

(xxxiv) Сполука за п.(xxxi),

де R^5 , R^6 , R^7 і R^8 - водень.

(xxxv) Сполука п.(xxxi) або п.(xxxii),

де m - 0.

Даний винахід описує методи приготування сполук формули I, композиції що включають сполуки формули I, методи застосування сполук формули I.

Якщо не зазначено інше, наступні терміни, що використані в даній заявці, як в описі так і в формулі винаходу, мають визначення які наведені нижче. Необхідно також зазначити, що використані в описі та формулі об'єкти, які зазначені в однині можуть також мати значення множини, якщо в контексті прямо не зазначено інше.

"Агоніст" означає сполуку, яка посилює активність іншої сполуки або рецепторного сайту, іншими словами, як це відомо фахівцям у цій галузі, [див. також, наприклад, Goodman and Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7 ed., "p.35, Macmillan Publ. Company, CANADA (1985)].

"Алкіл" означає одновалентний лінійний або розгалужений насичений вуглеводневий компонент, що складається тільки з атомів вуглецю і водню, і має 1-12 атомів вуглецю. "Нижчий алкіл" означає алкільну групу що має 1-6 атомів вуглецю. Алкільні групи, наприклад, включають але не обмежуються переліченими: метил, етил, пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил, сес-бутил, трет-бутил, пентил, n-гексил, октил, додецил, та подібні, а також спеціально описані в даному документі.

"Алкілен" означає лінійний насичений двовалентний вуглеводневий радикал з 1-6 атомів вуглецю або розгалужений двовалентний вуглеводневий радикал з 3-6 атомів вуглецю, наприклад, метилен, етилен, 2,2-диметилетилен, пропілен, 2-метилпропілен, бутилен, пентилен, та подібні, а також спеціально описані в даному документі.

"Алкокси" означає компонент формули $-OR^Z$, де R^Z - алкільний компонент, визначений вище. Приклади алкокси компонентів включають наступні, але не обмежуються ними: метокси, етокси, ізопропокси, та подібні, а також спеціально описані в даному документі.

"Антагоніст" - це сполука, яка знижує активність або заважає дії іншої сполуки або рецепторного сайту, іншими словами, як це відомо фахівцям у цій галузі, див. також, [наприклад, Goodman and Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7 ed., "p.35, Macmillan Publ. Company, CANADA (1985)].

"Арил" означає одновалентний циклічний ароматичний вуглеводневий компонент, що складається з моно- або біциклічного ароматичного кільця. Арильна група може бути факультативно заміщеною одним, двома або трьома замісниками, переважно одним або двома замісниками, де кожний замісник - це, незалежно гідрокси, ціано, алкіл, алкокси, тіол, тіоалкіл, гало, галоалкіл, нітро, аміно, моноалкіламіно, діалкіламіно, піперазиніл або піперадиніл, або інший якщо про це спеціально вказано. Наприклад, арильні компоненти включають наступні, але не обмежуються ними, - факультативно заміщений феніл і факультативно заміщений нафтил, та подібні, а також спеціально описані в даному документі.

"Циклоалкіл" означає одновалентний насичений карбоциклічний компонент, що складається з моно- або біциклічних кілець. Циклоалкіл може бути факультативно заміщений одним або декількома замісниками, такими як, гідрокси, алкіл, алкокси, гало, галоалкіл, аміно, моноалкіламіно або діалкіламіно, крім інших спеціально вказаних. Наприклад, циклоалкільні компоненти включають,

але не обмежуються, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, а також аналогічні описаним тут.

"Циклоалкілалкіл" означає компонент з формулою - R' - R", де R' - алкілен і R" - циклоалкіл, визначений тут, а також аналогічні приведеним тут.

"Хвороба" означає будь-яке захворювання, умови, симптоми або ознаки захворювання.

Вирази "гало" і "галоген" використовуються тут взаємозамінно і означають такі замісники, як фтор, хлор, бром і йод, переважно фтор або хлор.

"Галоалкіл" означає алкіл, визначений тут, в якому один або більш атом водню може бути заміщений однаковими або різними галогенами. Наприклад, галоалкіл включає -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, перфторалкіл (такий як -CF₃), а також аналогічні описаним тут.

"Гетероарил" означає моноциклічний або біциклічний радикал з 5-12, переважно з 5-10, атомами в кільці, що має, принаймні, один, два або три гетероатома в кільці (N, O або S), атоми, що залишилися атоми - C. Гетероарил може бути факультативно заміщений одним, двома або трьома, більш ймовірно одним, замісником. Це, можливо незалежно, гідрокси, ціано, алкіл, алкокси, тіоалкіл, гало, галоалкіл, гідроксиалкіл, алкоксикарбоніл, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінокарбоніл, піперазиніл, піперидиніл або карбоніламіно, переважно гало або алкіл, крім інших спеціально вказаних. Наприклад, гетероарильний компонент включає, але не обмежується, оксазолін, тіазолін, піразиніл, тіофеніл, фураніл, піраніл, хінолініл, ізохінолініл, бензофузол, бензотіофеніл, бензотіопіраніл, бензоімідазоліл, бензооксазоліл, бензооксадіазоліл, бензатіазоліл, бензотіадіазоліл, бензопіраніл, ізоіндоліл, а також аналогічні описаним тут.

"Гетероциклоаміно" означає насичене кільце, де, принаймні, один атом кільця є N, NH або N-алкіл, а атоми кільця, що залишилися приймають форму алкіленової групи або тих груп, які спеціально описані тут.

"Гетероциклі" одновалентний насичений компонент, що складається з одного або трьох кілець, що включають один, два або три гетероатома (N, O або S). Гетероциклі може факультативно заміщатися одним, двома або трьома, переважно одним або двома, замісниками, такими як, гідрокси, алкіл, алкокси, тіоалкіл, гало, галоалкіл, гідроксиалкіл, алкоксикарбоніл, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, амінокарбоніл або карбоніламіно, крім інших спеціально вказаних. Приклади гетероциклічних компонентів включають, але не обмежуються переліченим, морфолініл, піперазиніл, піперидиніл, піролідиніл, тетрагідропіраніл, а також аналогічні описаним тут.

"Група, що заміщається" означає групу або атом, здатні заміщатися в умовах реакції. Цей вираз є умовно прийнятим в хімії органічного синтезу. Приклади груп, що заміщаються включають, але не обмежуються, галоген, алкан або ариленесульфонілокси, такий як метансульфонілокси, етанесульфонілокси, тіометил, бензолсульфонілокси, тосилокси, тієнілокси, дигалофосфіноілокси, факультативно заміщений бензілокси, ізопропілокси, ацилокси, а також аналогічні описаним тут.

"Модулятор" означає молекулу, яка взаємодіє з ціллю. Взаємодія включає, але не обмежується, агонізм, антагонізм, і подібні описаним тут.

"Факультативний" або "факультативно" означає, що подія, яка послідовно описується, або умова, може відбуватися або дотримуватися, а в окремих випадках не відбуватися або не дотримуватися.

"Інертний органічний розчинник" означає розчинник інертний при умовах реакції, в певному поєднанні, включає, наприклад, бензол, толуол, ацетонітрил, тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід, хлороформ, метиленхлорид або дихлорометан, дихлороетан, діетиловий ефір, етилацетат, ацетон, метил етил кетон, метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, трет-бутанол, діоксан, піридин і подібні. За винятком специфічно несумісних, розчинники, використані в даному випадку є інертними.

"Фармацевтично прийнятна" означає таку фармацевтичну композицію, яка звичайно безпечна, не токсична, допустима для використання у ветеринарії і фармакології.

"Фармацевтично прийнятна сіль" означає фармацевтично прийнятну сіль початкової сполуки, визначену тут, що має необхідну фармакологічну активність. Такі солі включають ті, що утворені неорганічними кислотами, такими як хлоро- і бромоводнева, сірчана, азотна, фосфорна;

або утворені органічними кислотами, такими як ацетатна, бензолсульфонова, бензойна, камфорсульфонова, лимонна, етансульфонова, фумарова, глюкогептонова, глюконова, глютамова, гідроксинафтонова, 2-гідроксietансульфонова, молочна, малеїнова, оксидурштинова, маленова, мигдальна, метансульфонова, муконова, 2-нафталінсульфонова, пропіонова, саліцилова, сукцинінова, винна, р-толуолсульфонова, триметилацетатна і т.п.;

солі, утворені при заміщенні Н-протона початкової сполуки іоном металу, наприклад, іоном лужного, лужноземельного металу або іоном алюмінію;

або комплексні з органічною і неорганічною основою. Прийнятні органічні основи включають диетаноламін, етаноламін, N-метилглюкамін, триетаноламін, трометамін і подібні. Прийнятні неорганічні основи включають гідроксид алюмінію, гідроксид кальцію, гідроксид калію, карбонат натрію і гідроксид натрію.

Переважно фармацевтично прийнятні солі - це солі, що утворені ацетатною, хлороводневою, сірчаною, метансульфоною, малеїною, фосфорною, винною, лимонною кислотами та натрієм, кальцієм, калієм, цинком і магнієм.

Зрозуміло, що всі згадані фармацевтично прийнятні солі, розчинні (сольвати) або кристалічні (поліморфи), є фармацевтично прийнятними, як визначено тут.

"Проліки" означає фармакологічно неактивну форму сполуки, яка повинна бути перетворена в обмінні речовини *in vivo*, наприклад, біологічними рідинами або ензимами, які, після ведення об'єкту фармакологічно активних форм сполук забезпечують досягнення бажаного фармакологічного ефекту. Проліки можуть бути метаболічно змінені

перед абсорбцією, протягом абсорбції, після абсорбції або специфічним чином. Хоч метаболізм відбувається для багатьох сполук в печінці, майже всі інші тканини і органи, особливо легені, можуть також здійснювати метаболізм у різній мірі. Пролікові форми сполук можуть використовуватися, наприклад, для поліпшення біологічної цінності, для маскування або зменшення неприємних відчуттів під час прийому, такого як гіркий смак або шлунково-кишкове подразнення, для поліпшення розчинності при внутрішньовенному застосуванні, для пролонгування або уповільненого вивільнення, для забезпечення сайт-специфічної доставки сполуки. Це стосується приведених тут сполук, включаючи пролікові форми сполук.

"Захисна група" або "група, що захищає" означає групу, яка виборче блокує певний реактивний сайт мультифункціональної сполуки так, що хімічна реакція може виконуватися виборче на інших незахищених реактивних сайтах в значенні, що умовно прийнято в хімії синтезу. Певні процеси у цьому винаході залежать від захисних груп у блоці з активними атомами азоту і/або кисню, присутніх в реагуючих речовинах. Наприклад, вирази "амін-захисна група" і "азот-захисна група" використовуються тут взаємозамінно і посилаються на органічні групи, призначені для захисту атома азоту від небажаних реакцій протягом синтезу. Типові азот-захисні групи включають, але не обмежуються, трифторацетил, ацетамід, бензил, бензилоксикарбоніл (карбобензилокси, КБЗ), р-метоксибензилоксикарбоніл, р-нітробензилоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл (БОК) і подібні. Фахівцям цієї галузі буде відомо, як вибрати групу для полегшення уникнення наступних реакцій і для здатності чинити їм опір.

"Сольвати" означають розчинні домішки, які містять стехіометричні або нестехіометричні кількості сольвентів. Деякі сполуки мають тенденцію поглинати певний відсоток молекул сольвенту в кристалічному стані, формуючи сольвати. Коли сольвентом є вода, формується гідрат, коли сольвент - спирт, формується алкоголят. Гідрати утворюються комбінацією одною або декількома молекулами води з одною молекулою субстанції, при цьому вода зберігає молекулярну будову - H_2O , такі комбінації здатні формувати від одного до кількох різних гідратів.

Вираз "об'єкт" означає ссавців і не ссавців. Ссавці, представники класу Ссавців, включають, але не обмежуються переліченим, людей, приматів, таких як шимпанзе і мавп інших видів; велику рогату худобу, коней, овець, кіз і домашніх свиней; кролів, собак і кішок; лабораторних тварин, включаючи гризунів, таких як щури, миші, морські свинки і т. п. Приклади не ссавців включають, але не обмежуються, птахів і т. п. Вираз "об'єкт" не означає особливості статі і віку.

"Терапевтично ефективна доза" означає кількість сполуки, яка регулює стан хвороби об'єкта, достатню для лікування хвороби. "Терапевтичного ефективного дозу" буде варіювати в залежності від сполуки, від стану хвороби, ускладнень хвороби, віку і стану здоров'я об'єкта, направлення і форм лікування, рішення лікаря-куратора або ветеринара, і інших факторів.

Вирази "описані вище" і "описані тут", коли вони відносяться до словосполучень з перемінними значеннями, означають, що дане словосполучення включає у вигляді посилення загальне широке значення, а також переважні, більш переважні і самі переважні значення даного словосполучення, якщо вони вказані.

Вирази "лікувальний" або "лікування" хвороби включають:

а) попередження хвороби, тобто запобігання розвитку клінічних симптомів хвороби у суб'єкта, який може бути незахищеним або схильним до хвороби, незважаючи на досвід або вияв симптомів хвороби;

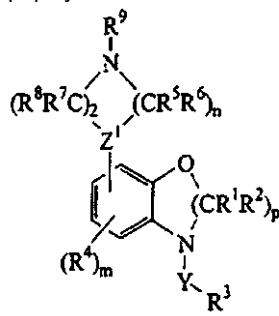
б) гальмування хвороби, тобто сповільнення розвитку хвороби або її клінічних симптомів; або

в) полегшення хвороби, тобто хворобливого стану, спричиненого температурою або постійним погіршенням хвороби або її клінічних симптомів.

Вирази "обробний", "той, що контактує", "той, що впливає" по відношенню до хімічних реакцій означають додавання або змішування двох або більше реагентів у придатних умовах для отримання показаного і/або бажаного продукту. Бажано, щоб реакція отримання показаного і/або бажаного продукту, могла не обов'язково бути безпосередньо результатом комбінації двох реагентів, що змішали, тобто може бути одна або більше проміжних сполук, які утворюються при змішуванні, що в кінцевому результаті призведе до утворення показаного і/або бажаного продукту.

В основному, номенклатура, що використовується в цій заявці, засновується на AUTONOM™ (v.4.0), що є комп'ютеризованою системою Бельштейнського інституту для номенклатури Міжнародної спілки теоретичної і прикладної хімії (ШРАС). Хімічні структурні формули, приведені тут, були приготовані з використанням системи ISIS® (v.2.2). Будь-яка відкрита валентність вуглецевого, азотного або кисневого атомів в хімічних структурних формулах означає тут присутність водню.

З одного боку, даний винахід подає сполуку формули I:



фармацевтично прийнятну сіль або проліки, де m - ціле число від 0 до 3, переважно 0 або 1;

n - 2 або 3; переважно n - 2;

p - 2 або 3; переважно p - 2;

Y - $-S(O_2)-$ або $-S(O_2)-N(R^{10})-$, де R^{10} - водень або нижчий алкіл; переважно Y - $-S(O_2)-$;

Z^1 - CH або N ; переважно Z^1 - N ;

кожний з R^1 і R^2 , незалежно один від одного, - водень або алкіл; переважно R^1 і R^2 - водень;

R^3 - алкіл, арил, галоалкіл, гетероцикліал або

гетероарил; переважно R^3 - арил або гетероарил; кожний R^4 , незалежно один від одного, - гало, алкіл, галоалкіл, алкокси, ціано, $-\text{SO}_2\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{SR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^b)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^c$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^b$ або $-\text{N}(\text{R}^b)-\text{SO}_2-\text{R}^a$,

де кожний R^a , незалежно один від одного, - алкіл або галоалкіл, кожний R^b і R^c , незалежно один від одного, - водень, алкіл або галоалкіл;

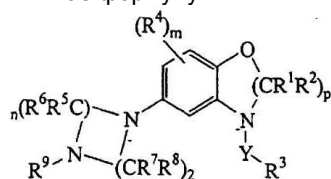
переважно кожний R^4 , незалежно один від одного, - алкіл, галоген або алкокси; більш переважно кожний R^4 , незалежно один від одного, - хлор, метил або метокси;

кожний R^5 , R^6 , R^7 і R^8 , незалежно один від одного, - водень або алкіл; переважно R^5 , R^6 , R^7 і R^8 - водень;

R^9 - водень, алкіл, циклоалкіл або бензил; або R^9 і один з R^5 , R^6 , R^7 або R^8 разом з атомами, до яких вони прикріплені, утворюють гетероциклоамінне кільце з 5-7 кільцевими атомами; переважно R^9 - водень.

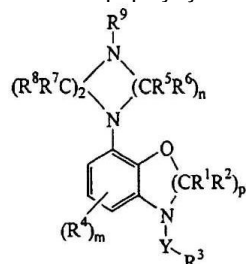
Зрозуміло, що предмет даного винаходу охоплює не тільки різні ізомери, які можуть існувати, але також різні суміші ізомерів, які можуть формуватися. До того ж, предмет даного винаходу охоплює сольвати і солі сполуки формули I.

У одному варіанті здійснення, сполука формули I має формулу:

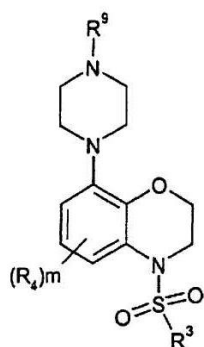


де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , m , n , p і Y - описані тут.

У іншому варіанті здійснення, сполука формули I має формулу:



де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , m , n , p і Y - описані тут, більш детально, де n - 2, p - 2, Y - $\text{S}(\text{O}_2)-$ і R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 - водень. Сполука формули I може бути подана формулою:



де R^3 і R^9 - описані тут.

У одному специфічному варіанті здійснення, R^3 - арил. Переважніше, R^3 - факультативно заміщений феніл або заміщений нафтил. Переважніше, R^3 - феніл, 2-фторфеніл, 2-хлорфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 4-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-метоксифеніл, 3,5-дихлорофеніл, 2,6-дихлорофеніл, 2,4-дихлорофеніл, 3-метансульфонілфеніл, 2-метансульфонілфеніл, 2-карбомілфеніл, 3-метансульфонілфеніл, 4-метансульфонілфеніл, 3-фторфеніл, нафтил, 2,4-дифторфеніл, 2-ціанофеніл, 2-хлор-4-фторфеніл, 2-метил-5-фторфеніл або 5-хлорнафтил.

У іншому специфічному варіанті здійснення, R^3 - переважно феніл або гало-заміщений феніл. Переважніше, R^3 - феніл, 2-хлорзамещенный феніл або 2-фторзамещенный феніл.

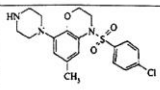
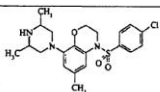
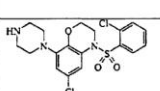
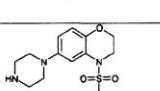
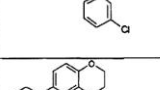
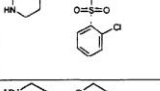
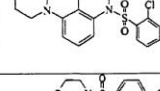
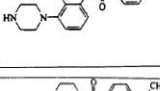
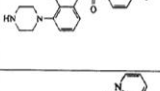
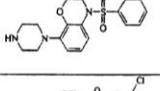
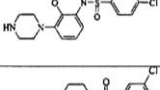
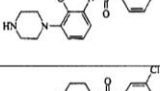
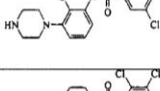
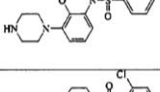
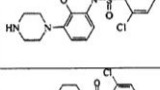
Крім того, в іншому варіанті здійснення, R^3 - гетероарил. Переважно R^3 - факультативно заміщений ізохінолініл, факультативно заміщений тіофеніл, факультативно заміщений бензотіадіазоліл, факультативно заміщений імідазоліл або факультативно заміщений бензоксадіазоліл. Переважніше R^3 - хінолін-8-іл, 2-тіофеніл, 5-хлортіофен-2-іл, ізохінолін-5-іл, бензо[1,2,5]тіадіазол-4-іл, 1-метил-1H-імідазол-4-іл або бензо[1,2,5]оксадіазол-4-іл.

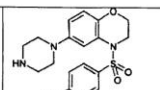
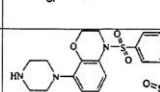
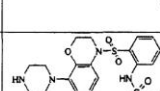
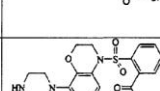
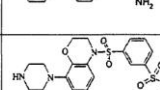
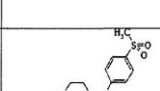
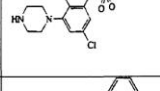
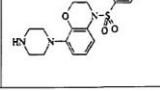
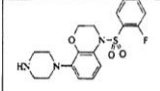
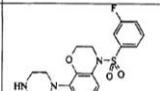
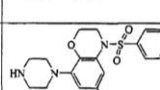
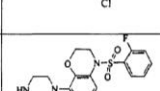
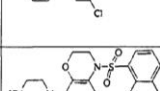
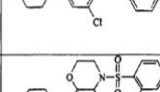
Додатково, комбінації переважних груп, описаних тут, будуть формувати інші переважні варіанти здійснення. Наприклад, в одному особливо переважному варіанті здійснення, Z^1 - N, m - 1, n - 2, p - 2, R^3 - 2-хлорфеніл, Y - $-\text{SO}_2-$, R - хлор і R^5 , R^6 , R^7 і R^8 - водень. Таким чином, різноманіття переважних сполук втілюється в даному винаході.

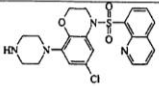
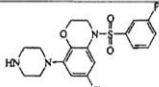
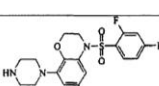
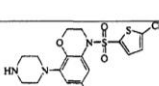
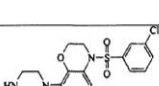
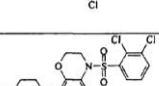
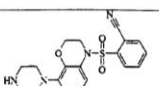
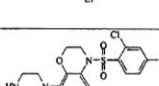
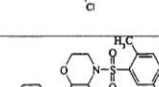
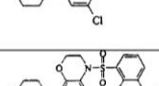
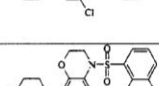
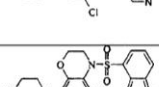
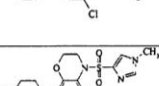
Зразки сполук Формули I у відповідності з винаходом подані в таблиці 1, яка визначає відповідні експериментальні зразки, дані нижче.

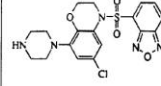
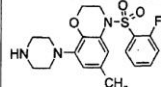
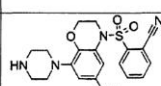
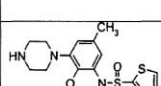
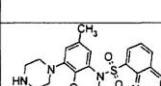
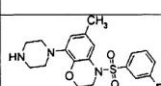
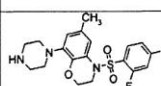
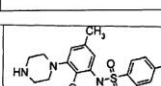
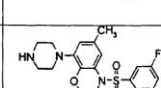
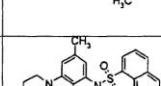
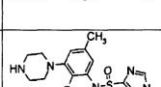
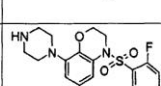
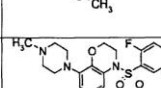
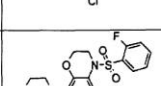
Таблиця 1.

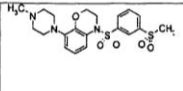
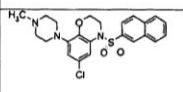
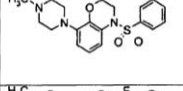
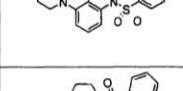
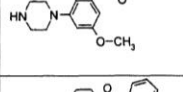
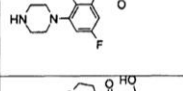
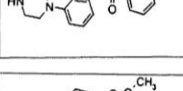
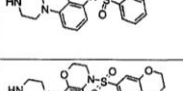
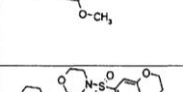
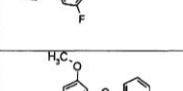
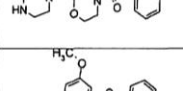
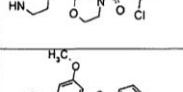
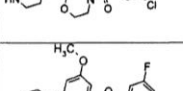
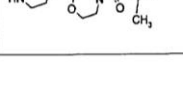
№	Найменування(AUTONOM™)	Зразок	Структурна формула
1	4-бензолсульфоніл-6-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-1H-бензо[1,4]оксазин	1	
2	4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-6-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин	1	
3	4-(3,4-дихлор-бензолсульфоніл)-6-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин	3	

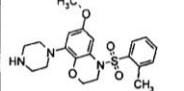
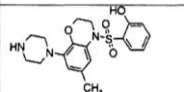
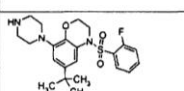
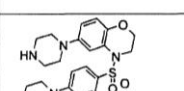
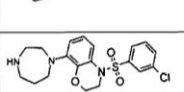
4	4-(4-хлор-бензолсульфоніл)-6-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	3	
5	4-(4-хлор-бензолсульфоніл)-8-(3,5-диметил-піперазин-1-іл)-6-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	3	
6	6-хлор-4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	3	
7	4-(3-хлор-бензолсульфоніл)-6-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
8	4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-6-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
9	4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
10	4-(4-хлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
11	4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
12	8-піперазин-1-іл-4-(хінолін-8-сульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
13	4-(3,4-дихлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
14	4-(3-хлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
15	4-(3,5-дихлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
16	4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
17	4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
18	4-(2,4-дихлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	

19	4-(4-хлор-бензолсульфоніл)-6-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
20	N-[3-(8-піперазин-1-іл-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-сульфоніл)-феніл]-метансульфонамід	2	
21	N-[2-(8-піперазин-1-іл-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-сульфоніл)-феніл]-метансульфонамід	2	
22	2-(8-піперазин-1-іл-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-сульфоніл)-бензамід	1	
23	4-(3-метансульфоніл-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
24	6-хлор-4-(4-метансульфоніл-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
25	4-бензолсульфоніл-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
26	4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
27	4-(3-фтор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
28	4-бензолсульфоніл-6-хлор-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	3	
29	6-хлор-4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	3	
30	6-хлор-4-(нафтален-1-сульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	3	
31	4-(2-метансульфоніл-бензенсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
32	6-хлор-8-піперазин-1-іл-4-(тіофен-2-сульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	

33	6-хлор-8-піперазин-1-іл-4-(хінолін-8-сульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
34	6-хлор-4-(3-фтор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
35	6-хлор-4-(2,4-дифтор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
36	6-хлор-4-(5-хлор-тіофен-2-сульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
37	6-хлор-4-(3-хлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	3	
38	6-хлор-4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
39	2-(6-хлор-8-піперазин-1-іл-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-сульфоніл)-бензонітрил	1	
40	6-хлор-4-(2-хлор-4-фтор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
41	6-хлор-4-(5-фтор-2-метил-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
42	6-хлор-4-(5-хлор-нафталін-1-сульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
43	6-хлор-4-(ізохінолін-5-сульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
44	4-(бензо[1,2,5]гіадіазол-4-сульфоніл)-6-хлор-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
45	6-хлор-4-(1-метил-1Н-імідазол-4-сульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	

46	4-(бензо[1,2,5]оксадіазол-4-сульфоніл)-6-хлор-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
47	4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-6-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
48	2-(6-метил-8-піперазин-1-іл-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-сульфоніл)-бензонітрил	1	
49	6-метил-8-піперазин-1-іл-4-(тіофен-2-сульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
50	6-метил-8-піперазин-1-іл-4-(хінолін-8-сульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
51	4-(3-фтор-бензолсульфоніл)-6-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
52	4-(2,4-дифтор-бензолсульфоніл)-6-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
53	4-(2-хлор-4-фтор-бензолсульфоніл)-6-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
54	4-(5-фтор-2-метил-бензолсульфоніл)-6-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
55	4-(ізохінолін-5-сульфоніл)-6-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
56	6-метил-4-(1-метил-1Н-імідазол-4-сульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
57	4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-6-метокси-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
58	6-хлор-4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-8-(4-метил-піперазин-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
59	6-фтор-4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	

60	4-(3-метансульфоніл-бензолсульфоніл)-8-(4-метил-піперазин-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
61	6-хлор-8-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-(нафталін-2-сульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
62	4-бензолсульфоніл-8-(4-метил-піперазин-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
63	4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-8-(4-метил-піперазин-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
64	4-бензолсульфоніл-6-метокси-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
65	4-бензолсульфоніл-6-фтор-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
66	2-(8-піперазин-1-іл-2,3-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-4-сульфоніл)-фенол	1	
67	4-(2-метокси-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
68	4-(2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-сульфоніл)-6-метокси-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
69	4-(2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-сульфоніл)-6-фтор-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
70	6-метокси-4-(нафталін-1-сульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
71	4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-6-метокси-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
72	4-(3-хлор-бензолсульфоніл)-6-метокси-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
73	4-(5-фтор-2-метил-бензолсульфоніл)-6-метокси-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	

74	6-метокси-8-піперазин-1-іл-4-(толуол-2-сульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
75	4-(6-метил-8-піперазин-1-іл-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-сульфоніл)-фенол	1	
76	6-tert-бутил-4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
77	6-піперазин-1-іл-4-(4-піперазин-1-іл-бензолсульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	1	
78	4-(3-хлор-бензолсульфоніл)-8-[1,4]діазепан-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин	3	

Інший аспект даного винаходу передбачає композицію, що містить в собі терапевтично ефективну дозу сполуки формули I і фармацевтично прийнятний носій.

Крім того, інший аспект даного винаходу передбачає метод лікування хвороби центральної нервової системи у об'єкта, включаючи введення об'єкту терапевтично ефективної дози сполуки формули I. Переважно до хвороби відносяться психози, шизофренія, маніакальна депресія, неврологічні порушення, дефіцит уваги, порушення пам'яті, хвороба Паркінсона, аміотрофічний латеральний склероз, хвороба Альцгеймера і хвороба Гунтінгтона.

Наступний аспект даного винаходу передбачає метод лікування порушень шлунково-кишкового тракту, що містить в собі терапевтично ефективну дозу сполуки формули I.

Інший аспект даного винаходу передбачає метод отримання сполуки формули I.

Сполуки даного винаходу можуть бути зображені різними способами в схемах реакцій синтезу, показаних і описаних нижче.

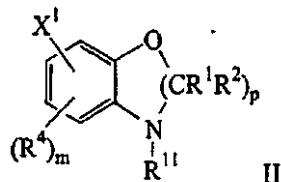
Початкові матеріали і реагенти, що використовуються в приготуванні цих сполук, звичайно легко доступні у комерційних постачальників, таких як Хімічна компанія Олдріч, або отримані відомими фахівцям методами, що мають місце [в відомих описах, як Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Нью-Йорк, 1991, т.1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, т.1-5 і доповнення; і Organic Reactions, Wiley & Sons: Нью-Йорк, 1991, т.1-40]. Схеми подальших реакцій синтезу ілюструють деякі методи отримання сполук даного винаходу і різні модифікації цих схем реакцій синтезу допоможуть фахівцям цієї галузі розкрити зміст даного опису.

Початкові і проміжні речовини схем реакцій синтезу можуть бути ізольовані і рафіновані, коли необхідно, при використанні певної техніки, що включає, але не обмежується, фільтрацію, дистиляцію, кристалізацію, хроматографію і т.п. Отримані таким чином речовини можуть характеризуватися

ватися з використанням певних показників, включаючи фізичні константи і дані спектрального аналізу.

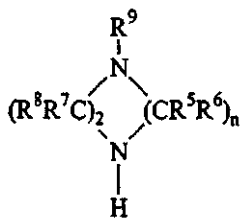
Крім передбачених технічними умовами, реакції, описані тут переважно проводяться в інертній атмосфері при атмосферному тиску і при температурі від -78°C до 150°C , більш переважно від 0°C до 125°C , найбільш переважно при кімнатній (або навколишній) температурі $\sim 20^{\circ}\text{C}$.

У одному варіанті здійснення, сполуки формули I, де Z^1 - N, отримані реакцією приєднання між арильним галогеном формули II:



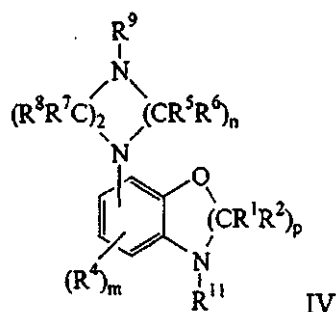
II

і гетероциклом формули III:



III

Отримано гетероцикліл заміщений феніл формули IV:



IV

де $R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, m, n, i, p$ - описані тут; X^1 - галоген, переважно - бромід; і R^{11} - азот захисна група або $-Y-R^3$ (де Y і R^3 - описані тут).

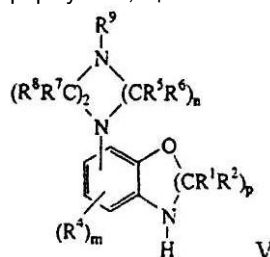
Реакція приєднання між сполуками формули II і III типово проводяться в інертних органічних сольвентах, таких як толуол або ксилол, при наявності каталізаторів приєднання. Відповідні каталізатори приєднання включають суміш каталізаторів перехідних металів, таких як джерело паладію (наприклад, трис (добензиліденацетон) паладій(O) і ацетат паладію), і відповідні фосфінові ліганди, такі як 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил, і три-о-толілфосфін. У деяких випадках, основи також додають до реакцій з'єднання. Відповідні основи включають нуклеофільні або просторово ускладнені основи, такі як карбонати, бікарбонати і метал трет-бутилати (наприклад, трет-бутилат натрію, трет-бутилат калію).

Реакція приєднання між сполуками формули II і формули III звичайно потребують підвищеної температури діапазону від 50 - 150°C . Переважно, температурний діапазон реакцій приєднання - від

80°C до 110°C . Більш переважно, температура $\sim 95^{\circ}\text{C}$. Проте, буде належним чином оцінено те, що температура реакції приєднання не обмежується цим діапазоном. Температура реакції приєднання може значно варіювати в залежності від природи субстрату і від інших факторів, таких як каталізатор приєднання, концентрація кожного компонента і т.п.

Час реакції приєднання формули II і III може також широко варіювати в залежності від різних факторів, таких як указано вище. Як правило, час реакції приєднання знаходиться у діапазоні від 5 до 72 годин, переважно - від 8 до 15 годин, типовий час реакції приєднання - 12 годин.

Після реакції приєднання, захисна група R^{11} сполуки формули IV видаляється при звичайних умовах реакції, і гетероцикліл заміщений феніл перетворюється на гетероцикліл заміщений феніл формули V, що не має захисної групи:



V

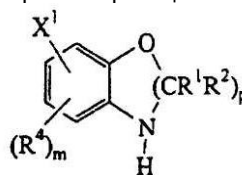
Умови для зняття дії захисної групи сполуки формули IV варіюють в залежності від природи захисної групи R^{11} . Відповідні реакційні умови для зняття захисної дії добре відомі фахівцям цієї галузі. [Дивись, наприклад, Protective Groups in Organic Synthesis, 3-е видання, T.W. Greene і P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, Нью-Йорк, 1999, які включені тут посиланнями].

Видалення захисної групи гетероцикліл заміщеного фенілу формули V - є взаємодія із сполукою формули: R^3-Y-W , де W - активуюча група, що призводить до отримання сполуки формули I. Придатна активуюча група, W , добре відома фахівцям цієї галузі. Наприклад, W може бути сульфоніл-групою (SO_2). Типові активуючі групи включають також галогени, переважно хлорид.

Умови реакції, що знімає дію захисної групи гетероцикліл заміщеного фенілу формули V, із сполукою формули R^3-Y-W може включати основу. Відповідні основи включають слабконуклеофільні або нуклеофільні основи, такі як карбонати, бікарбонати, пірилін, стерично заблоковані третинні аміни і інші відомі основи.

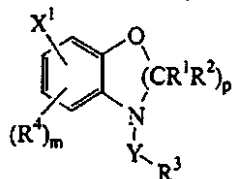
Діапазон температур реакції залежить від різних факторів, що включають реакційну здатність реагентів. Звичайно, температурний діапазон реакції приєднання складає від -78°C до кімнатної температури. Переважно від -78°C до 0°C .

З іншого боку, сполука формули I може бути отримана реакцією галогенування арилу формули:



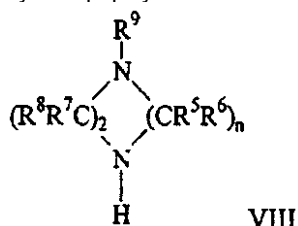
із сполукою формули: R^3-Y-W для отримання

галогенованого фенілу формули VII:



Умови реакції взаємодії сполуки формули VI із сполукою формули R³-Y-W схожі з описаними вище для взаємодії сполуки формули V з деякими активованими взаємодіючими реагентами.

Отриманий галогенований феніл сполуки формули VII з'єднують потім з гетероциклічною сполукою формули:



в присутності каталізатора для отримання сполуки формули I. Ці умови реакції схожі з описаними вище для взаємодії сполуки формули II із сполукою формули III.

Більш специфічні деталі для отримання сполуки формули I описані в розділі Приклади.

Сполуки винаходу мають виборчу спорідненість до 5-HT6 рецептору, і мається намір використати їх в лікуванні ряду порушень ЦНС, таких як хвороба Паркінсона, хвороба Гантінгтона, тривожність, депресія, маніакальна депресія, психоз, епілепсія, нав'язливий невроз, мігрень, хвороба Альцгеймера, порушення сну, харчові порушення такі як анорексія і булемія, приступи паніки, гіперактивність дефіциту уваги (ADHD), дефіцит уваги (ADD), абстиненція, викликана зловживанням кокаїну, етанолу, нікотину і бензодіазепіну, шизофренія, а також порушення, що викликані спінальною травмою і/або порушенням голови, таким як гідроцефалія. Планується використання таких сполук в лікуванні ряду гастеро-інтєральних порушень, таких як порушення кишечника.

Фармакологія сполук за даним винаходом визначається загальноприйнятими методиками. Методи *in vitro* для визначення спорідненості сполук, що аналізуються до 5-HT6 рецептору шляхом радіолігандного зв'язування і функціональних дослідів, описані в Прикладі 4.

Даний винахід включає фармацевтичні композиції, що складені, принаймні, з одної сполуки за даним винаходом або індивідуального ізомеру, рацемічної або не рацемічної суміші ізомерів, або фармацевтично прийнятної солі або сольову, разом з, принаймні, одним фармацевтично допустимим носієм і, факультативно, з іншими терапевтичними і/або профілактичними агентами.

Взагалі, сполуки даного винаходу будуть вводитися в терапевтично ефективній дозі будь-яким прийнятним способом для введення агентів, які служать схожим потребам. Прийнятна доза становить 1-500мг в день, переважніше - 1-100мг в день і більш переважно - 1-30мг в день, в залежності від ряду факторів, таких як ускладнення хвороби, вік і

відносне здоров'я об'єкта; ефективність використання сполуки, шляхи і форми введення, показання для введення визначаються лікарем-куратором. Будь-який фахівець, що лікує вказані хвороби, зможе без додаткових експериментів, опираючись на власний досвід і інформацію даного опису, встановити терапевтично ефективну дозу сполук за даним винаходом для даної хвороби.

Взагалі, сполуки за даним винаходом будуть вводитися як фармацевтичні препарати, включаючи прийнятні для орального (включаючи внутрішньоротового і під'язичного), ректального, назального, місцевого, пульмонального, вагінального або парентерального (включаючи внутрішньом'язового, внутрішньоартеріального, внутрішньотекального, підкожного і внутрішньовенного) введення або в формі інгаляції або інсуфляції. Переважний спосіб введення - це, звичайно, режим орального застосування відповідної денної дози, який може бути встановлений згідно з ступенем захворювання.

Сполука або сполуки за даним винаходом разом з одним або більш відповідними допоміжними засобами, носіями або розчинниками можуть бути вміщені в фармацевтичні композиції і лікарські форми. Фармацевтичні композиції і лікарські форми можуть бути складені певними інгредієнтами в певних пропорціях з додаванням або без активних сполук або компонентів, лікарські форми можуть містити будь-які прийнятні ефективні дози активних інгредієнтів сумірні з денними дозами, що плануються для застосування. Фармацевтичні композиції можуть застосовуватися в твердому стані, як таблетки або капсули, пластичні субстанції, порошки, пролонговані суміші або рідини, такі як мікстури, суспензії, емульсії, еліксири або капсули для орального застосування або в формі супозиторіїв для ректального і вагінального введення або в формі стерильних розчинів для парентерального використання. Склади, що містять більше за 1мг активного інгредієнта або, приблизно, від ~ 0,01 до 100мг в таблетці, відповідають прийнятному зразку лікарської форми.

Сполуки за даним винаходом можуть бути дозованими лікарськими формами орального введення, що широко варіюють. Фармацевтичні сполуки і дозовані форми можуть включати сполуку або сполуки за даним винаходом або їх фармацевтично прийнятні солі як активні компоненти. Фармацевтично прийнятні носії можуть бути або твердими або рідкими. Тверді форми препарату включають порошки, таблетки, пілюлі, капсули, крохмальні капсули, супозиторії і дисперсні гранули. Тверді носії можуть бути однією або декількома речовинами, які можуть діяти як розбавителі, смакові добавки, розчинники, мастила, консерванти, агенти, що зв'язують речовини, агенти, що руйнують компоненти препарату, або матеріали, що капсулюють. Носії у порошках - це, звичайно, тонко дисперговані тверді речовини, які змішані з добре подрібненою активною сполукою. У таблетках активна сполука звичайно змішана з носієм, що має необхідну зв'язуючу здатність в прийнятних пропорціях, і ущільнена до відповідної форми і розміру. Порошки і таблетки переважно містять від 1 до 70% активної сполуки. Прийнятні носії вклю-

чають, але не обмежуються, карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор, лактозу, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу, легкоплавкий віск, масло какао і т. п. Вираз "препарат" має на увазі активну сполуку з носієм, що забезпечує капсулювання активної сполуки з носіями або без. Подібним чином виготовлені капсули і пастилки, таблетки, порошки, пілюлі можуть бути в твердому стані, що прийнятно для орального введення.

Інші форми, що прийнятні для орального введення, включають рідкі форми препаратів: емульсії, сиропи, еліксири, водні розчини, водні суспензії; або тверді форми препаратів, які можуть бути перетвореними безпосередньо перед вживанням в рідку форму препаратів. Емульсії можуть бути перетворені в розчини, наприклад, в рідкі пропіленгліколеві розчини, або можуть містити агенти, що емульсують, наприклад, такі як лецитин, сорбітан моноолеат або аравійську камедь. Рідкі розчини можуть бути виготовлені шляхом розчинення активної сполуки у воді з додаванням прийнятних барвників, смакових добавок, стабілізаторів і загусників. Рідкі суспензії можуть бути отримані шляхом тонкого диспергування активної сполуки у воді з'язкими матеріалами, такими як натуральна або синтетична гума, смола, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза і іншими добре відомими суспендуючими агентами. Тверда форма препаратів включає розчини, суспензії, емульсії, і може містити в добавок до активного компонента барвники, смакові добавки, стабілізатори, буфери, штучні або натуральні підслащувачі, дисперсанти, загусники, розчинники і т.п.

Сполуки даного винаходу можуть бути лікарською формою для парентерального введення (наприклад, шляхом ін'єкції, такої як, введення кульки або тривале вливання) і може бути представленим як елемент дозованої форми в ампулах, заздалегідь заповнених шприцах, інфузіях маленького об'єму або в мульти-дозованих контейнерах з додаванням консерванту. Композиції можуть приймати таку форму як суспензії, розчини або емульсії в масляних або водних наповнювачах, наприклад, емульсії у водному поліетиленгліколі. Приклади масляних або неводних носіїв, розбавителів, розчинників або наповнювачів включають пропіленгліколь, поліетиленгліколь, рослинні масла (наприклад, оливкове) і органічний ефір, придатний для ін'єкції (наприклад, етилолеатний), і можуть містити агенти, що консервують, зволожують, емульсують, суспендують, стабілізують і/або диспергують. З іншого боку, активний інгредієнт може бути в формі порошку, що отриманий стерильною ізоляцією твердої фази або ліофілізацією з розчину для перетворення перед вживанням прийнятним наповнювачем (наприклад, стерильною піроген-вільною водою).

Сполуки за даним винаходом можуть бути лікарською формою для місцевого застосування на шкірі у вигляді мазі, крему, лосьйону або трансдермального пластиру. Мазі і креми можуть, наприклад, бути лікарською формою з водною або масляною основою з додаванням прийнятних загусників і/або агентів, що желатинують. Лосьйони можуть

бути лікарською формою з водною або масляною основою і звичайно містять один або декілька агентів, що емульсують, стабілізують, диспергують, суспендують, загущують або забарвлюють. Лікарські форми, що прийнятні для місцевого ротового введення, включають таблетки, що містять активні агенти на смаковій основі, звичайно сахарозі і камеді або трагаканті; пастилки, що містять активний інгредієнт на інертній основі, такий як желатин і гліцерин, або сахарозу і камедь; і рідини для полоскання рота, що містять активний інгредієнт в прийнятному рідкому носії.

Сполуки за даним винаходом можуть бути лікарською формою для застосування як супозиторії. Легкоплавкий віск, такий як суміш жирнокислотних гліцеридів, або масло какао, плавляться, і активний компонент рівномірно розподіляється, наприклад, перемішуванням. Розплавлена гомогенна суміш потім заливається у відповідну по розміру форму, охолоджується і твердішає.

Сполука даного винаходу можуть бути лікарською формою для вагінального введення. Вагінальні супозиторії, тампони, креми, гелі, пасти, піни або спреї містять в добавок до активного інгредієнту відомі відповідні носії.

Сполуки за даним винаходом можуть бути лікарською формою для назального введення. Розчини або суспензії вводяться в носову порожнину традиційним шляхом, наприклад, піпеткою, крапельницею або за допомогою спрею. Технологія приготування лікарської форми може передбачати одиночні упаковки або упаковки для багаторазового прийому. У випадку з крапельницею або піпеткою пацієнту може вводитися відповідний заздалегідь встановлений об'єм розчину або суспензії. У випадку зі спреєм, це може бути досягнуте, наприклад, дозуванням розпилення пульверизаторним насосом.

Сполуки за даним винаходом можуть бути лікарською формою для аерозольного введення безпосередньо в респіраторний канал і включати внутрішньоназальне введення. Сполука звичайно є у вигляді дрібних часток порядку 5мкм і менше. Такий розмір часток може бути отриманий відомими методами, наприклад, шляхом мікронізації. Активний інгредієнт вміщують в герметичну упаковку з прийнятним пропелентом, таким як хлорфторкарбон (CFC), наприклад, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан, або діоксидом вуглецю або іншими прийнятними газами. Аерозоль може також містити поверхнево-активну речовину, таку як лецитин. Доза лікарського препарату може контролюватися дозаторним клапаном. З іншого боку, активний інгредієнт може приймати форму сухого порошку, наприклад, порошокоподібної суміші сполуки і прийнятної порошокоподібної основи, такої як лактоза, крохмаль, похідні крохмалю, такі як гідроксипропілметилцелюлоза і полівінілпіролідін (PVP). Порошокподібний носій формує гель в назальній порожнині. Порошокподібна композиція може бути представлена в елементарній дозованій формі, наприклад, в капсулах або ампулах, наприклад, желатинових, якими порошок вводиться шляхом інгаляції.

Якщо необхідно, лікарська форма може бути приготована адаптованої до оболонки кишечника

для тривалого вивільнення введеного активного інгредієнту, що можна контролювати. Наприклад, сполуки за даним винаходом можуть бути лікарською формою для трансдермального або підкожного способу доставки ліків. Ці системи доставки переважні, коли необхідне тривале вивільнення сполуки, і якщо пацієнт згоден з режимом лікування, що передбачає розріз шкіри. Сполуки при трансдермальній системі доставки часто фіксують на шкірі липкими твердими агентами. Необхідна сполука може також знаходитися в комбінації з агентами, що посилюють проникнення, наприклад, озон-(1-додекалазоциклогептан-2-он). Системи доставки, що забезпечують тривале вивільнення, вводяться в субдермальний шар оперативним втручанням або ін'єкцією. Субдермальні імпланти капсульованої сполуки мають розчинну ліпідну оболонку, наприклад, силікон або біорозчинний полімер, наприклад, полімолочна кислота.

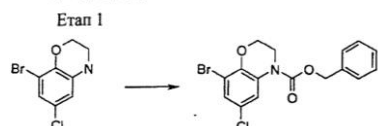
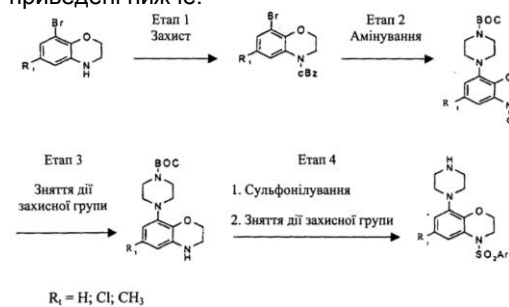
Фармакологічні препарати мають прийнятні елементарні дозовані форми. У такій формі препарат розділений на елементарні дози, що містять певні кількості активного компоненту. Елементарна дозована форма може бути розфасованим препаратом, розфасування передбачає дискретні кількості препарату, такі як пакетовані таблетки, капсули і порошки в пляшечках або ампулах. Також, елементарна дозована форма може являти собою капсулу, таблетку або пастилку, або це може бути певна кількість будь-яких інших розфасованих форм.

Інші прийнятні фармацевтичні носії і їх композиції [описані в Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19TH edition, Easton, Pennsylvania]. Зразки фармацевтичних композицій, що містять сполуки за даним винаходом, описані в Прикладах 6-12.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1

Цей приклад ілюструє метод отримання сполуки формули I з використанням схем синтезу, що приведені нижче:



Метод А: Синтез 8-бром-6-хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-карбонової кислоти бензилового ефіру

Бензил хлорформіат (1,877г, 0,011моль) був доданий по краплях до розчину 8-бром-6-хлор-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину (2,85г, 0,01моль) в суміші 1:1 етилацетату (30г) і 10% водного гідрок-

сиду натрію (30мл). Через 3 години при навколишній температурі шари розділили, органічну фазу промили водою (2×50мл), додали водний розчин карбонату натрію (50мл), висушили (K_2CO_3), випарили у вакуумі і осадок очистили колонною хроматографією (силікагель, гексан/етил ацетат 7:3). Отримали 8-бром-6-хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-карбонової кислоти бензиловий ефір у вигляді масла (3,47г, 98%). Зразок перекристалізували (етанол-вода). (MS: $MH^+ = 383$. Температура плавлення (М. Р.) = 950-977°C.)

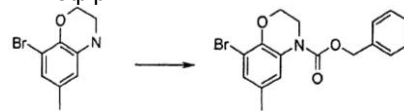
Подібним чином отримали

8-бром-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-карбонової кислоти бензиловий ефір (81%);

8-бром-6-метокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-карбонової кислоти бензиловий ефір;

8-бром-6-фтор-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-карбонової кислоти бензиловий ефір;

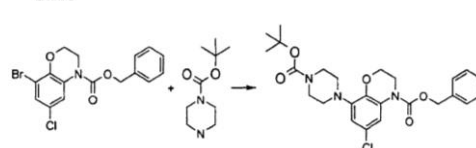
8-бром-6-трет-бутил-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-карбонової кислоти бензиловий ефір.



Метод В: Синтез 8-бром-6-метил-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-карбонової кислоти бензилового ефіру

Розчин бензил хлорформіат (1,32г, 0,008моль) в дихлорметані (20мл) додали по краплях в азоті до розчину, що охолоджений до 0°C, 8-бром-6-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину (1,78г, 0,007моль) і піридину (1,06г, 0,013моль) у дихлорметані (40мл). Через 1 годину при навколишній температурі додали 10% розчин соляної кислоти. Шари розділили, органічну фазу промили водою (2×50мл), висушили (Na_2SO_4), концентрували і отримали 8-бром-6-метил-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-карбонової кислоти бензиловий ефір у вигляді безбарвного масла (2,34г, 96%), який був використаний на етапі 2 без очищення.

Етап 2



Синтез 8-(4-трет-бутоксикарбоніл-піперазин-1-іл)-6-хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-карбонової кислоти

Три вузькогорлих колби наповнили трисом (дибензильдіацетон)-дипалладієм(О) (21,5г, 0,024ммоль, 2моль % Pd), (\pm)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилом (36,4мг, 0,059ммоль, 5моль %) і натрію трет-бутоксидом (159мг, 1,65ммоль) і промили з азотом. Додали розчин

8-бром-6-хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-карбонової кислоти бензиловий ефір (450мг, 1,18ммоль) і піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (263мг, 1,41ммоль) в толуолі (2мл). Суміш нагріли до 95°C і перемішували 12 годин. Суміш охолодили до кімнатної температури, адсорбували етилацетатом профільтрували крізь силіт і випарили. Нечисті матеріали очистили flash хроматографією

(силікагель, гексан/етил ацетат 7:3), отримали 8-(4-трет-бутоксикарбоніл-піперазин-1-іл)-6-хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-карбонової кислоти бензиловий ефір у вигляді безбарвного масла (275г, 48%). MS: $MH^+ = 488$.

Подібним чином, використовуючи відповідний заміщений метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин, отримали наступні сполуки:

8-(4-трет-бутоксикарбоніл-піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-карбонової кислоти бензиловий ефір (66%);

8-(4-трет-бутоксикарбоніл-піперазин-1-іл)-6-метил-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-карбонової кислоти бензиловий ефір (58%);

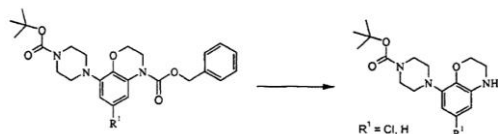
8-(4-трет-бутоксикарбоніл-піперазин-1-іл)-6-метокси-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-карбонової кислоти бензиловий ефір;

8-(4-трет-бутоксикарбоніл-піперазин-1-іл)-6-фтор-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-карбонової кислоти бензиловий ефір;

8-(4-трет-бутоксикарбоніл-піперазин-1-іл)-6-їєгі-бутил-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-карбонової кислоти бензиловий ефір.

Подібним чином, але заміщенням 8-бром-6-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину на етапі 1 отримали 6-(4-трет-бутоксикарбоніл-піперазин-1-іл)-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-карбонової кислоти бензиловий ефір.

Етап 3



Метод А: Синтез 4-(6-хлор-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру ($R^1 = Cl$)

Розчин 8-(4-трет-бутоксикарбоніл-піперазин-1-іл)-6-хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-карбонової кислоти бензилового ефіру (870мг, 1,79ммоль) в етанолі (Юмл) гідрували при атмосферному тиску при 10% Pd/C (75мг) протягом 0,5 години. Каталізатор видалили шляхом фільтрації, фільтрат випарили. Неочищені матеріали очистили flash хроматографією (силікагель, гексан/етил ацетат 1:1), отримали 4-(6-хлор-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти бензиловий ефір у вигляді білої піни (450мг, 71%). MS: $MH^+ = 354$.

Подібним чином, отримали наступні сполуки:

4-(3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (95%). MS: $MH^+ = 320$;

4-(6-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (95%). MS: $MH^+ = 334$;

4-(3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір.

Метод В: Синтез 4-(3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру ($R^1 = H$)

Розчин 8-(4-трет-бутоксикарбоніл-піперазин-1-іл)-6-хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-

карбонової кислоти бензилового ефіру (640мг, 1,32ммоль) в етанолі (10мл) гідрували при тиску 50 psi (фунт на квадратний дюйм) в присутності паладію на вуглиці протягом 12 годин. Каталізатор видалили шляхом фільтрації, фільтрат випарили і отримали 4-(3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини (350мг, 84%). MS: $MH^+ = 320$.

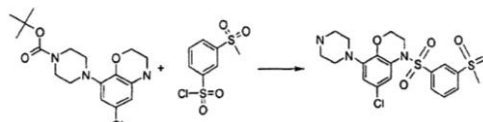
Подібним чином отримали:

4-(6-метокси-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір;

4-(6-фтор-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір;

4-(6-трет-бутил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір.

Етап 4



Синтез 6-хлор-4-(3-метансульфоніл-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину

3-Метансульфоніл-бензолсульфоніл хлорид (80мг, 0,314ммоль) додали невеликими порціями в атмосфері азоту до розчину, що охолоджений до 0°C, 4-(6-хлор-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (101мг, 0,285ммоль) і піридину (50мг, 0,628ммоль) у дихлорметані (2мл). Через 1,5 години при навколишній температурі додали воду. Шари розділили, органічну фазу промили концентрованим розчином бікарбонату натрію (20мл), висушили (Na_2SO_4), випарили і отримали 4-[6-хлор-4-(3-метансульфоніл-бензолсульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір у вигляді масла (150мг, 91%).

Неочищений матеріал розчинили в етанолі (1мл) і очистили в розчині 10% соляної кислоти в етанолі (1мл). Суміш випаровували на водяній бані протягом 15 хвилин. Білі кристали осадили при охолодженні до навколишньої температури, промили холодним етанолом. Висушили під вакуумом і отримали 6-хлор-4-(3-метансульфоніл-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину сіль хлороводневої кислоти у вигляді білого порошку (130мг, 95%). MS: $MH^+ = 472$. М. р. 147,2-153°C.

Подібним чином, але заміною 3-метансульфоніл-бензолсульфоніл хлориду на прийнятні арилсульфоніл хлориди і подальшим зняттям дії захисної групи з використанням трифторацетатної кислоти отримали наступні сполуки:

6-хлор-4-(3-фтор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 412$;

6-хлор-4-(2,4-дифтор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину

сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 430$;

6-хлор-4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 463$;

6-хлор-4-(2-хлор-4-фтор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 447$;

6-хлор-4-(5-фтор-2-метил-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 447$;

6-хлор-4-(5-хлор-нафтаген-1-сульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 479$;

6-хлор-8-піперазин-1-іл-4-(хінолін-8-сульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 445$;

6-хлор-4-(ізохінолін-5-сульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 445$;

2-(6-хлор-8-піперазин-1-іл-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-сульфоніл)-бензонітрилову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 419$;

6-хлор-8-піперазин-1-іл-4-(тіофен-2-сульфоніл)-3,4-дигідро-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти;

4-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніл)-6-хлор-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 452$;

6-хлор-4-(1-метил-1Н-імідазол-4-сульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 398$;

6-хлор-4-(5-хлор-тіофен-2-сульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 435$;

4-(бензо[1,2,5]оксадіазол-4-сульфоніл)-6-хлор-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 436$;

6-хлор-4-(4-метансульфоніл-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти.

Подібним чином, але заміною піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру на етапі 2 на N-метил-піперазин і використанням відповідного арил- або гетероарил хлориду на етапі 4 з подальшим зняттям дії захисної групи соляною кислотою отримали:

6-хлор-8-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-(нафтаген-2-сульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль хлороводневої кислоти. MS: $MH^+ = 457$;

6-хлор-4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-8-(4-метил-піперазин-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль хлороводневої кислоти. MS: $MH^+ = 425$.

6-хлор-4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-8-(4-метил-піперазин-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин отримали також реакцією 6-хлор-4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину з формальдегідом у водному розчині в присутності $NaBH(OAc)_3$. Подібним чином, був також отриманий 6-хлор-8-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-(нафтаген-2-сульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин реакцією 6-хлор-4-(нафтаген-1-сульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-

дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину з водним формальдегідом і $NaBH(OAc)_3$.

Подібним чином, але заміною 4-(6-хлор-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру на 4-(3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір і заміною 3-метилсульфоніл-бензолсульфоніл хлориду відповідними арил- або гетеро-арилсульфоніл хлоридами у етанолі з подальшим використанням для зняття дії захисної групи трифторацетатної кислоти або гарячої хлороводневої кислоти у етанолі, отримали наступні сполуки:

4-(4-хлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 390$;

4-(3-хлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 390$;

4-(3,4-дихлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 429$;

4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 429$;

4-(2,6-дихлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 429$;

4-(2,4-дихлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 429$;

4-(3,5-дихлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 429$;

4-(4-метокси-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 429$;

8-піперазин-1-іл-4-(хінолін-8-сульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 411$;

4-бензолсульфоніл-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль хлороводневої кислоти у вигляді білого порошку. MS: $MH^+ = 360$. М. р. 235,8-239,5°C;

4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль хлороводневої кислоти у вигляді білого порошку. MS: $MH^+ = 390$. М. р. 246,9-248,8°C;

4-(3-фтор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль хлороводневої кислоти у вигляді білого порошку. MS: $MH^+ = 378$;

4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль хлороводневої кислоти у вигляді білого порошку. MS: $MH^+ = 378$;

4-(3-метансульфоніл-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль хлороводневої кислоти у вигляді білого порошку. MS: $MH^+ = 4384$

4-(2-метансульфоніл-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль хлороводневої кислоти у вигляді білого порошку. MS: $MH^+ = 438$;

4-(2,3-дихлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль хло-

рководневої кислоти у вигляді білого порошку. MS: $MH^+ = 429$;

2-(8-піперазин-1-іл-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-сульфоніл)-фенолову сіль хлороводневої кислоти. MS: $MH^+ = 374$;

4-(2-метокси-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль хлороводневої кислоти. MS: $MH^+ = 388$;

6-піперазин-1-іл-4-(4-піперазин-1-іл-бензолсульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль хлороводневої кислоти. MS: $MH^+ = 443$;

2-(8-піперазин-1-іл-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-сульфоніл)-бензамід.

Подібним чином, але заміною 8-бром-6-хлор-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-карбонової кислоти бензилового ефіру і піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру на етапі 2 відповідно на 8-бром-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-карбонової кислоти бензиловий ефір і метил піперазин з подальшим використанням відповідного арилсульфоніл хлориду на етапі 4 і зняттям дії захисної групи отримали:

4-(3-метансульфоніл-бензолсульфоніл)-8-(4-метил-піперазин-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль хлороводневої кислоти. MS: $MH^+ = 451$;

4-бензолсульфоніл-8-(4-метил-піперазин-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль хлороводневої кислоти. MS: $MH^+ = 372$;

4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-8-(4-метил-піперазин-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль хлороводневої кислоти. MS: $MH^+ = 390$.

Подібним чином, але заміною 4-(6-хлор-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру на 4-(6-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір і заміною 3-метилсульфоніл-бензолсульфоніл хлориду відповідними арил- або гетероарил-сульфоніл хлоридами з подальшим зняттям дії захисної групи за допомогою трифторацетатної кислоти в етанолі отримали наступні сполуки:

4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-6-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 390$;

2-(6-метил-8-піперазин-1-іл-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-сульфоніл)-бензонітрилову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 397$;

6-метил-8-піперазин-1-іл-4-(тіофен-2-сульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 397$;

6-метил-8-піперазин-1-іл-4-(хінолін-8-сульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 424$;

4-(3-фтор-бензолсульфоніл)-6-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 390$;

4-(2,4-дифтор-бензолсульфоніл)-6-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 408$;

4-(2-хлор-4-фтор-бензолсульфоніл)-6-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 425$;

4-(5-фтор-2-метил-бензолсульфоніл)-6-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 404$;

4-(ізохінолін-5-бензолсульфоніл)-6-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 424$;

6-метил-4-(1-метил-1Н-імідазол-4-сульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 376$;

4-бензолсульфоніл-6-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти;

4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-6-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти;

2-(6-метил-8-піперазин-1-іл-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-сульфоніл)-фенолову сіль трифторацетатної кислоти.

Подібним чином, але заміною 4-(6-хлор-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру на 4-(6-метокси-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір, і заміною 3-метилсульфоніл-бензолсульфоніл хлориду на відповідні арил- або гетеро-арилсульфоніл хлориди з подальшим зняттям дії захисної групи за допомогою трифторацетатної кислоти або гарячої хлороводневої кислоти в етанолі отримали наступні сполуки:

4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-6-метокси-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль хлороводневої кислоти. MS: $MH^+ = 406$;

4-бензолсульфоніл-6-метокси-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль хлороводневої кислоти. MS: $MH^+ = 388$;

4-(2,3-дигідро-бензо[1,4]диоксин-6-сульфоніл)-6-метокси-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль хлороводневої кислоти. MS: $MH^+ = 447$;

6-метокси-4-(нафталін-1-сульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 439$;

4-(2-хлор-бензилсульфоніл)-6-метокси-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 423$;

4-(3-хлор-бензилсульфоніл)-6-метокси-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 423$;

4-(5-фтор-бензилсульфоніл)-6-метокси-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 420$;

6-метокси-8-піперазин-1-іл-4-(толуол-2-сульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазинову сіль трифторацетатної кислоти. MS: $MH^+ = 402$.

Подібним чином, але заміною 4-(6-хлор-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру на 4-(6-фтор-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір, і заміною 3-метилсульфоніл-бензолсульфоніл хлориду на відповідні арил- або гетеро-арилсульфоніл хлориди з подальшим зняттям дії захисної групи за допомогою трифторацетатної кислоти або гарячої хлороводневої кислоти

в етанолі отримали наступні сполуки:

6-фтор-4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину сіль хлороводневої кислоти. MS: $MH^+ = 394$;

4-бензолсульфоніл-6-фтор-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину сіль хлороводневої кислоти. MS: $MH^+ = 376$;

4-(2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-сульфоніл)-6-фтор-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину сіль хлороводневої кислоти. MS: $MH^+ = 434$.

Подібним чином, але заміною 4-(6-хлор-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру на 4-(6-трет-бутил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір, і заміною 3-метилсульфоніл-бензолсульфоніл хлориду на відповідні арил- або гетеро-арилсульфоніл хлориди з подальшим зняттям дії захисної групи за допомогою трифторацетатної кислоти або гарячої хлороводневої кислоти в етанолі отримали наступну сполуку:

6-трет-бутил-4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину сіль хлороводневої кислоти. MS: $MH^+ = 433$.

Подібним чином, але заміною 4-(6-хлор-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру на 4-(3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір, і заміною 3-метилсульфоніл-бензолсульфоніл хлориду на відповідний арилсульфоніл отримали наступні сполуки:

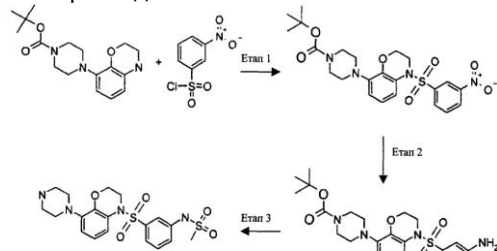
4-(3-хлор-бензолсульфоніл)-6-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину сіль хлороводневої кислоти, т.р.: 192.3-201.0°C, MS: $MH^+ = 390$;

4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-6-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину сіль хлороводневої кислоти, т.р.: 180.1-186.1°C, MS: $MH^+ = 390$;

4-(4-хлор-бензолсульфоніл)-6-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину сіль хлороводневої кислоти, MS: $MH^+ = 390$;

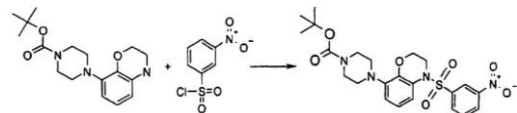
6-піперазин-1-іл-4-(4-піперазин-1-іл-бензолсульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину сіль хлороводневої кислоти, MS: $MH^+ = 440$.

Приклад 2



Синтез N-[3-(8-піперазин-1-іл-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-сульфоніл)-феніл]-метансульфонамід

Етап 1

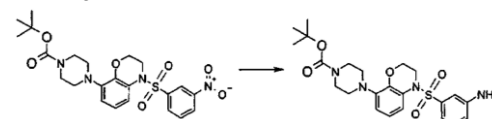


3-Нітро-бензолсульфоніл хлорид (122,9мг,

0,55ммоль) додали невеликими порціями в атмосфері азоту до розчину, що охолоджений до 0°C, 4-(3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (161мг, 0,504ммоль) і піридину (88мг, 1,11ммоль) у дихлорметані (2мл). Через 0,5 години при навколишній температурі додали воду. Органічну фазу

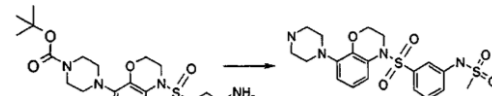
відділили, промили концентрованим водним розчином бікарбонату натрію (20мл), висушили (Na_2SO_4), випарили і отримали 4-[4-(3-нітро-бензолсульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір у вигляді масла (260мг). MS: $MH^+ = 505$.

Етап 2



Розчин неочищеного матеріалу, що отримали за Методикою А, в етанолі (5мл) гідрогенували при атмосферному тиску 10% Pd/C (50мг) протягом 0,5 години. Каталізатор видалили шляхом фільтрації, фільтрат випарили і отримали 4-[4-(3-аміно-бензолсульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір у вигляді білої твердої речовини (150мг). MS: $MH^+ = 475$.

Етап 3



Розчин метансульфоніл хлориду (75мг, 0,64ммоль) у дихлорметані (0,5мл) додали по краплях в атмосфері азоту до розчину, що охолоджений до 0°C, неочищеного матеріалу, що отримали за Методикою В, (145мг, 0,31ммоль), і триетиламіну (65мг, 0,62ммоль) у дихлорметані (2мл). Через 1 годину при навколишній температурі додали воду (2мл). Шари розділили. Органічну фазу промили водою (2мл), висушили (Na_2SO_4), випарили і отримали 4-[4-(3-диметансульфоніламіно-бензолсульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір у вигляді масла (50мг, 25%).

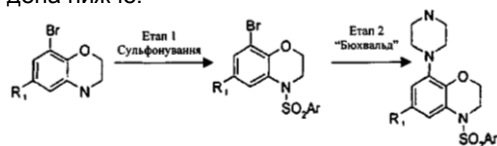
Розчин проміжного продукту у тетрагідрофурані (1мл) очистили за допомогою 2Н гідроксиду натрію (1мл). Через 12 годин додали етил ацетат (10мл). Шари розділили, висушили (Na_2SO_4) і випарили. Зняттям дії захисної групи, як описано в етапі 4, отримали N-[3-(8-піперазин-1-іл-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-сульфоніл)-феніл]-метансульфонамід (25мг, 30%) у вигляді грязно-білого порошку. MS: $MH^+ = 453$.

Подібним чином, але заміною 3-нітро-бензолсульфоніл хлориду на 2-нітро-бензолсульфоніл хлорид, отримали N-[2-(8-піперазин-1-іл-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-сульфоніл)-феніл]-метансульфонамід.

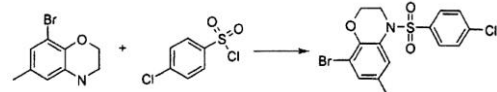
Приклад 3

Цей приклад ілюструє метод отримання сполуки формули I з використанням схеми, що приве-

дена нижче:



Етап 1



Синтез 8-бром-4-(4-хлор-бензолсульфоніл)-6-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину

4-хлор-бензолсульфоніл хлорид (560мг, 2,65ммоль) додали невеликими порціями в атмосфері азоту до розчину, що охолоджений до 0°C, 8-бром-6-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину (550мг, 2,41ммоль) і піридину (381мг, 4,82ммоль) у дихлорметані (20мл). Через 12 годин при навколишній температурі додали воду. Шари розділили. Органічну фазу промили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20мл), висушили (Na_2SO_4), випарили і отримали названу сполуку у вигляді твердої речовини (820мг, 84%). Зразок випарили, позбавившись етанолу. MS: $\text{MH}^+=401,1^\circ\text{C}$.

Подібним чином, заміною 8-бром-6-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину на 8-бром-6-хлор-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин або 8-бром-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин з використанням відповідних арилсульфоніл хлоридів отримали наступні сполуки:

8-бром-4-(3,4-дихлор-бензолсульфоніл)-6-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину у вигляді білого порошку. MS: $\text{MH}^+=435$. М.р. 150-151°C;

4-бензолсульфоніл-8-бром-6-хлор-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину. MS: $\text{MH}^+=387$;

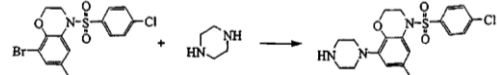
8-бром-6-хлор-4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину у вигляді білої твердої речовини. MS: $\text{MH}^+=422$;

8-бром-6-хлор-4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину у вигляді білої твердої речовини. MS: $\text{MH}^+=405$;

8-бром-6-хлор-4-(нафтил-1-сульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину у вигляді білої твердої речовини. MS: $\text{MH}^+=437$;

8-бром-4-(3-хлор-бензолсульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину у вигляді масла, яке твердішає.

Етап 2



Метод А: Синтез 4-(4-хлор-бензолсульфоніл)-6-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину

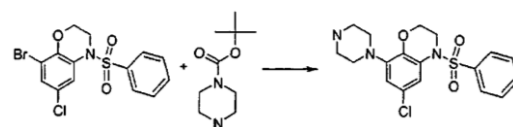
Три вузькогорлих колби наповнили трисом (дибензиліденацетон) дипаладіум(0) (9,1г, 0,001ммоль, 2моль % Pd), (\pm)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилом (15,5мг, 0,025ммоль, 5моль %) і натрію трет-бутоксидом (67мг, 0,7ммоль) і промили з азотом. Додали розчин 8-бром-(4-хлор-бензолсульфоніл)-6-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину (201мг, 0,5ммоль) і піперазину (129мг, 1,5ммоль) у толуолі (5мл). Суміш нагріли до 95°C і перемішували протягом 18

годин. Суміш охолодили до кімнатної температури, абсорбували етилацетатом і профільтрували. Органічну фазу промили водою (2×20мл) і екстрагували у 10% водному розчині хлороводнової кислоти. Комбіновані водні екстракти підлужили твердим карбонатом калію і екстрагували в етилацетаті (2×20мл). Комбінований органічний екстракт висушили (K_2CO_3), відфільтровували, випарили і отримали названу сполуку у вигляді масла (163мг, 79,6%). Сіль хлороводнової кислоти отримали за допомогою розчину хлороводною в етанолі. MS: $\text{MH}^+=408$.

Подібним чином, з використанням відповідних арил- і гетероарил-сульфоніл хлоридів отримали наступні сполуки:

4-(3,4-дихлор-бензолсульфоніл)-6-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину у вигляді білого порошку. MS: $\text{MH}^+=442$. М. р. 257-261°C;

4-(4-хлор-бензолсульфоніл)-8-(3,5-диметил-піперазин-1-іл)-6-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину у вигляді білої твердої речовини. MS: $\text{MH}^+=436,8^\circ\text{C}$.



Метод В: Синтез 4-бензолсульфоніл-6-хлор-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину

Три вузькогорлих колби наповнили трисом (дибензиліденацетон) дипаладіум(0) (6,4г, 0,007ммоль, 2моль % Pd), рацемік-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилом (10,8мг, 0,017ммоль, 5 моль %) і натрію трет-бутоксидом (47мг, 0,48ммоль) і промили з азотом. Додали розчин 4-бензилсульфоніл-8-бром-6-хлор-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину (165мг, 0,35ммоль) і піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (71,1мг, 0,38ммоль) у толуолі (2мл). Суміш нагріли до 95°C і перемішували протягом 12 годин. Суміш охолодили до кімнатної температури, абсорбували етилацетатом, профільтрували і випарили. Матеріал очистили flash хроматографією (силікагель, гексан/етилацетат, 7:3) і отримали 4-(4-бензолсульфоніл-6-хлор-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір у вигляді масла (129мг, 75%). MS: $\text{MH}^+=494$. Нечищений матеріал розчинили в етанолі (1мл) і додали розчин 10% хлороводною в етанолі (1мл). Суміш нагрівали на водяній бані протягом 15 хвилин. Білі кристали осадили шляхом охолодження до кімнатної температури. Твердий осадок зібрали і промили холодним етанолом. Висушили у вакуумі і отримали 4-бензолсульфоніл-6-хлор-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину сіль хлороводнової кислоти у вигляді білого порошку (90мг, 73%). MS: $\text{MH}^+=394$. М. р. 202-205°C.

Подібним чином отримали наступні сполуки:

6-хлор-4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину сіль хлороводнової кислоти у вигляді білого порошку. MS: $\text{MH}^+=428$. М.р. >250°C;

6-хлор-4-(3-хлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину

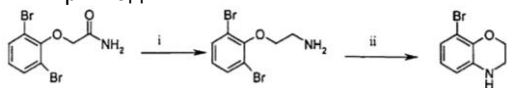
сіль хлороводневої кислоти у вигляді білого порошку. MS: $MH^+ = 428$;

6-хлор-4-(2-фтор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину сіль хлороводневої кислоти у вигляді білого порошку. MS: $MH^+ = 412$;

6-хлор-4-(нафталін-1-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину сіль хлороводневої кислоти у вигляді білого порошку. MS: $MH^+ = 444$.

Подібним чином, але заміною піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру на [1,4]діазепан-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір і 4-бензолсульфоніл-8-бром-6-хлор-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину на 8-бром-4-(3-хлор-бензолсульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин отримали наступну сполуку 4-(3-хлор-бензолсульфоніл)-8-[1,4]діазепан-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину сіль хлороводневої кислоти у вигляді білого порошку. MS: $MH^+ = 408$.

Приклад 4



Цей приклад ілюструє метод отримання 8-бром-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазину.

Розчин 2-(2,6-дибром-фенокси)ацетаміду (9,3г, 0,03моль) у тетрагідрофурані (100мл) нагріли в колбі із зворотним холодильником і додали по краплях з періодичністю в 15 хвилин борандиметилсульфід (4,5мл, 0,045моль). Через 3 години додали 20мл розчину хлороводню в етанолі (2М, 0,4моль). Розчин охолодили на зворотному холодильнику протягом 30 хвилин. Шляхом охолодження отримали білий твердий осадок 2-(2,6-дибром-фенокси)етиламінової солі хлороводневої кислоти (7,25г, 73,3%), який відфільтровувати і промили в діетиловому ефірі (20мл). MS: $MH^+ = 294$.

Три вузькогорлі колби наповнили трисом (дибензіліденацетон) дипаладіум(О) (0,37г, 0,0004моль, 2моль % Pd), (\pm)рацемік-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилом (0,64мг, 0,001 моль, 5моль % Pd) і натрію трет-бутоксидом (2,7г, 0,028ммоль) і промили з азотом. Додали розчин 2-(2,6-дибром-фенокси)етиламіну (6г, 0,02моль) у толуолі (50мл). Суміш нагріли до 95°C і перемішували протягом 12 годин. Суміш охолодили до кімнатної температури, абсорбували етилацетатом, профільтрували і випарили. Матеріал очистили flash хроматографією (силікагель, гексан/етилацетат, 7:3) і отримали 8-бром-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин у вигляді масла (275мг, 48%). Сіль хлороводневої кислоти отримали взаємодією з розчином хлороводню в етанолі. MS: $MH^+ = 214$.

6-Бром-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин отримали згідно з методикою, [описаною Nugiel, David A.; Jacobs, Kim; Cornelius, Lyndon; Chang, Chong-Hwan; Jadhav, Prabhakar K.; et al; J. Med. Chem.; 40; 10; 1997: 1465-1474], опис якої включений тут у вигляді посилання. 6-Бром-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин може використовуватися у методиці Прикладу 1 і 2 для отримання відповідних сполук формули I.

Приклад 5

Цей приклад ілюструє вивчення сполуки формули I in vitro методом радіолігандного зв'язування.

Зв'язуюча активність сполук даного винаходу in vitro була визначена таким чином. У декількох повторностях визначали спорідненість ліганду за допомогою конкуруючого зв'язування [3H] LSD (діетиламід лізергінової кислоти) в клітинних мембранах, які отримані від НЕК293 клітин, що стійко експресують рекомбінантний 5-НТ6 рецептор людини [Boess et al., Neuropharmacology, vol.36 No.4/5, p.p.713-720, 1997; Monsma et al., Molecular Pharmacology, vol.43, p.p.320-327, 1993].

Всі аналізи були зроблені в буфері, що складається з 50мл трис-НСІ, 10мМ MgSO₄, 0,5мМ EDTA, 1мМ аскорбінової кислоти, рН7,4 при 37°C, у реакційному об'ємі 250мкл. Дослідні пробірки, що містили [3H] LSD (5нМ), конкуруючий ліганд і мембрани, інкубували на водяній бані при перемішуванні протягом 60 хвилин (температура 37°C), відфільтровували в Packard GF-B чашки (що заздалегідь промочили 0,3% поліетиленіміном (PEI)) з використанням клітинного колектора Packard 96 і 3 рази промили трис-НСІ, що охолоджений до 0°C. Зв'язаний [3H] LSD визначили як радіоактивний підрахунок в хвилину з використанням топ лічильника Packard.

Витіснення [3H] LSD із сайтів, що зв'язані, підраховували шляхом співвіднесення даних по концентраційно залежному зв'язуванню з 4-факторним логарифмічним рівнянням:

$$\text{Зв'язування} = \text{основні параметри} + \left(\frac{B_{\max} - \text{основні параметри}}{1 + 10^{-X(\log[\text{ліганд}] - \log IC_{50})}} \right)$$

де коефіцієнт Хіла визначається з нахилу графіку Хіла,

[ліганд] - концентрація конкуруючого радіоліганду і

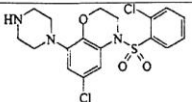
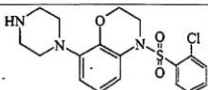
IC₅₀ - концентрація радіоліганду, що забезпечує напів-максимальне специфічне зв'язування радіоліганду.

Вікно специфічного зв'язування - різниця між B_{max} і основними параметрами.

Сполуки формули I протестували за допомогою методики Прикладу 5 і виявили вибірних 5-НТ6 антагоністів.

Дані радіолігандного зв'язування

Назва (AUTONOM™)	Структурна формула	Зразок	pKi
4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-6-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин		1	9,3
4-(4-хлор-бензолсульфоніл)-6-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин		3	8,7

6-хлор-4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-6-метил-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин		3	8,9
4-(2-хлор-бензолсульфоніл)-8-піперазин-1-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин		1	8,5

Приклад 6

Процес вивчення здібностей сполук винаходу може здійснюватися на тваринній моделі. Як об'єкт для рішення задачі використали 4-місячних самців щурів Wistar (Charles River, The Netherlands). Спо-

луки готували щоденно, розбавляли і тестували у три прийоми. Введення завжди проводили ін'єкцією об'ємом 1мл/кг, за 60 хвилин до тесту. Через 30 хвилин після ін'єкції сполуки вводили скополаміну гідробромід. Дві групи, що однаково тестуються, склалися з 24 щурів і тестувалися двома експериментаторами. Порядок визначення норм визначався випадково. Експерименти виконувалися з використанням подвійного закритого протоколу. Всі щури однократно були піддані кожній умовній дозі. Тест діагностування об'єкту виконали [за описом Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. Behav. Brain Res. 31, 47-59].