



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2307389 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 281/16 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.09.02
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.01.23
(86)	Europeisk søknadsnr	09766953.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.06.18
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.04.13
(30)	Prioritet	2008.06.20, US, 74417 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	AstraZeneca AB, , 151 85 Södertälje, Sverige
(72)	Oppfinner	BROWN, Dean, AstraZeneca R&D Boston35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451, USA DAMEWOOD, James R., AstraZeneca R&D Wilmington1800 Concord PikeP.O. Box 15437Wilmington, Delaware 19850-5437, USA EDWARDS, Phil, c/o AstraZeneca Intellectual PropertyAstraZeneca R&D Wilmington1800 Concord PikeP.O. Box 15437Wilmington, Delaware 19850-5437, USA HULSIZER, James, c/o Astrazeneca Intellectual PropertyAstraZeneca R&D Wilmington1800 Concord PikeP.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437, USA MUIR, James Campbell, AstraZenecaCharter Way, Macclesfield Cheshire SK10 2NA, Storbritannia PIERSON JR., M. Edward, AstraZeneca R&D Wilmington1800 Concord PikeP.O. Box 15437Wilmington, Delaware 19850-5437, USA SHENVI, Ashokkumar Bhikkappa, AstraZeneca R&D Wilmingtonc/o Astrazeneca Intellectual Property1800 Concord PikeP.O. Box 15437Wilmington, Delaware 19850-5437, USA WESOLOWSKI, Steven, AstraZeneca R&D Boston35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451, USA WIDZOWSKI, Dan, AstraZeneca R&D Boston35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451, USA WOOD, Michael, AstraZeneca R&D Wilmington1800 Concord PikeP.O. Box 15437Wilmington, DE 19850-5437, USA
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Dibenzotiazepinderivat og anvendelse derav
(56)	Anførte publikasjoner	CH-A- 422 793 , EP-A1- 0 447 857, FR-A- 1 508 536, GB-A- 980 853 , RU-A- 2006 126 720 SU-A- 457 220 , US-A- 3 539 573 , US-A- 3 962 248, US-A1- 2006 063 754, US-A1- 2006 217 366 , WO-A1-2006/073360 , WO-A1-2007/053618 , WO-A1-96/18621 WO-A2-2005/063254 , WO-A2-2006/107948

Beskrivelse

Område for oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse omfatter en forbindelse som er egnet for anvendelse ved behandling av bipolare lidelser, affektabilitet, angstlidelser og schizofreni eller andre psykotiske lidelser, farmasøytisk akseptable salter, farmasøytiske preparater omfattende nevnte forbindelse og fremgangsmåte for fremstilling av nevnte forbindelse.

Bakgrunn for oppfinnelsen

Flere medikamenter har blitt godkjent for behandling av bipolare lidelser og schizofreni (for eksempel krampestillende midler og atypiske antipsykotiske midler), og behandling av mani har blitt oppnådd med flere atypiske antipsykotiske midler (for eksempel risperidon, olanzapin og quetiapin). Andre forbindelser har blitt anvendt for klinisk behandling av alvorlig depressiv lidelse (for eksempel reboxetin og desimpramin) så vel som bipolar depresjon (quetiapin). Imidlertid er det fortsatt ønskelig med forbedring i behandling med hensyn til å oppnå bedre remisjonsnivåer, mer effektiv behandling av depresjon og en forbedret bivirkningsprofil (reduisert sedasjon og redusert vektøkning).

I nesten 50 år, siden tidlig på 1960-tallet, har vitenskapelige og kliniske forskere prøvd å forstå farmakologien ved trisykliske neuroleptiske forbindelser, mange US og utenlandske patenter og vitenskapelige publikasjoner har beskrevet hundrevis av ulike trisykliske forbindelser med varierende antipsykotiske og antidepressive egenskaper. På 1960-tallet, CH422793, et sveitsisk patent innlevert i 1961 og NL293210, en nederlandsk patentsøknad innlevert 1963, beskrev trisykliske forbindelser. Nesten 40 år senere beskrev en vitenskapelig artikkel publisert i 2001 (Behavioral Approach to Nondyskinetic Antagonists: Identification of Seroquel, J. Med. Chem. 2001, 44, 372-380) andre forskjellige trisykliske forbindelser. Mer en nylig i begynnelsen av 2009 beskrev US Patents 7 491 715 B1 og 7 517 871 B1 som er godkjent nye analoger til clozapin.

Til tross for å ha et vidt spekter av farmakologisk aktivitet gir foreliggende bipolare og schizofreni medikamenter variabel effektivitet og bivirkningsprofiler. Selv om noen av dagens medikamenter har akutt effektivitet er remisjonsgradene fortsatt lave. Sikkerhet og tolererbarhet er fortsatt problemområder ettersom omtrent 75 % av pasientene erfarer bivirkninger og behandlingsoppfyllelse er et hovedemne. I tillegg er ikke virkningsmekanismen for atypiske antipsykotiske midler godt forstått, for eksempel angir pakningsvedlegget for Seroquel:

"the mechanism of action of Seroquel, as with other drugs having efficacy in the treatment of schizophrenia and acute manic episodes associated with bipolar

disorder, is unknown. However, it has been proposed that tis drug's efficacy in schizophrenia is mediated through a combination of dopamine type 2 (D2) and serotonin type 2 (5HT2) antagonism. Antagonism at receptors other than dopamine and 5HT2 with similar receptor affinities may explain some of the other effects of Seroquel. Seroquel's antagonism of histamine H1 receptors may explain the somnolence observed with tis drug. Seroquel's antagonism of adrenergic $\alpha 1$ receptors may explain the orthostatic hypotension observed with tis drug."

Likeledes angis det i pakningsvedlegget for olanzapin:

"The mechanism of action of olanzapine, as with other drugs having efficacy in schizophrenia, is unknown. However, it has been proposed that tis drug's efficacy in schizophrenia is mediated through a combination of dopamine and serotonin type 2 (5HT2) antagonism. The mechanism of action of olanzapine in the treatment of acute manic episodes associated with Bipolar I Disorder is unknown.

Antagonism at receptors other than dopamine and 5HT2 with similar receptor affinities may explain some of the other therapeutic and side effects of olanzapine. Olanzapine's antagonism of muscarinic M1-5 receptors may explain its anticholinergic effects. Olanzapine's antagonism of histamine H1 receptors may explain the somnolence observed with tis drug. Olanzapine's antagonism of adrenergic $\alpha 1$ receptors may explain the orthostatic hypotension observed with tis drug."

Til tross for at mange trisykliske forbindelser med antipsykotisk og antidepressiv aktivitet har blitt beskrevet og anvendt i behandling søkes det fortsatt etter forbedrede måter å behandle schizofreni og bipolar lidelse. Effektiv behandling av den depressive fase av bipolar lidelse er særlig ønsket og fortsatt forsket på, og behandling av manisk fase, humørstabilisering og vedlikeholdsbehandling av pasienter som lider av bipolar forstyrrelse.

EP447857 beskriver nye polysykliske forbindelser for behandling av en allergisk sykdom eller bronkial astma omfattende trinnet med administrering av denne. US 2006/0063754 beskriver forbindelse som er anvendbare i fremgangsmåter for modulering av søvn. FR1508536 beskriver 11-tertiær-aminodibenz[b,f][1,4]-oksazepiner og tiazepiner med sentralnervesystemaktivitet. US3539573 beskriver 11-basisk substituert dibenzodiazepiner og dibenzotiazepiner med aktivitet som neurolegika, neuroleptika, neuroleptiske antidepressive midler, antiemetika,

smertestillende midler, sedative midler, parasympatisyklotiske midler og antihistaminmidler.

Beskrivelse av oppfinnelsen

5 Det vurderes en ny målprodukt effektivitetsprofil som er konsistent med de mulige virkningsmekanismer til quetiapin ved bipolar forstyrrelse (det vil si potent NET inhibering og moderat D2 antagonisme). Kliniske studier med quetiapin foreslår at NET og D2 tilstedeværelse i et nivå på 30 til 60 % kan være tilstrekkelig til å drive en terapeutisk effekt ved bipolar forstyrrelse. Forbedret sikkerhet kan videre oppnås
10 ved å ha mindre interaksjon med andre mål (for eksempel H1, M1) i kliniske doser som oppnår 50 % NET tilstedeværelse.

Et terapeutisk middel med en slik profil er forventet å tilveiebringe fordeler for behandling av den depressive fase av bipolar forstyrrelse, og ha potensial for humørstabilisering og vedlikeholdsbehandling av pasienter som lider av bipolar
15 forstyrrelse med potensiale for anvendelse i lindring av mani forbundet med bipolare tilstander.

I et aspekt er det således ønskelig å erholde minst en av de følgende fordeler: moderat D2 antagonisme, potent NET inhibering eller en H1 *in vitro* bindings K_j verdi som er nær opp til verdien av K_j for NET. I et særlig aspekt er det ønskelig å erholde
20 minst en av de følgende *in vitro* fordeler: D2 GTP γ S IC_{50} mindre enn omtrent 600 nM, D2 binding K_j mindre enn omtrent 200 nM, NET inhibering K_j mindre enn omtrent 50 nM, eller H1 som har en K_j i området på omtrent minst halvparten av verdien av K_j for NET høyere enn K_j for NET.

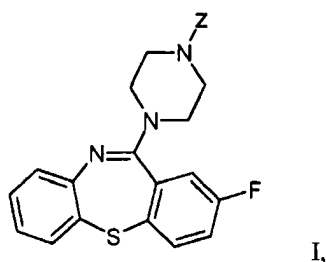
I et annet aspekt er det ønskelig å identifisere en forbindelse som har virksom
25 inhibering av noradrenalin transportøren (NET), moderat D2 reseptor antagonisme og redusert affinitet i sekundære mål (for eksempel H1, M1) relativt til NET.

I et mer foretrukket aspekt er det ønskelig å identifisere en forbindelse med virksom NET inhibering (opptak $K_j < 50$ nM) moderat D2 antagonist virksomhet (GTP γ S $IC_{50} < 500$ nM) og H1 K_i ekvivalent med eller mindre enn NET K_i .

30 Vi har definert og beskrevet heri en forbindelse, 2-fluor-11-piperazin-1-yl-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin, som ikke har blitt beskrevet tidligere som har de ønskede egenskaper beskrevet ovenfor.

En farmasøytisk aktiv forbindelse 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]-tiazepin, farmasøytisk akseptable salter derav, preparater inneholdende forbindelsen
35 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og anvendelse av denne i behandling av bipolar forstyrrelse og schizofreni med forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav er beskrevet heri.

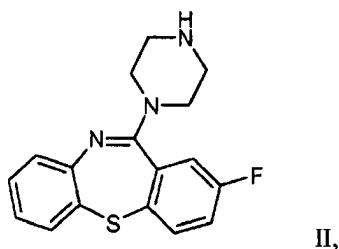
Det er således tilveiebrakt en forbindelse med formel I:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor Z er H.

Det er også tilveiebrakt heri i det minste et preparat omfattende en forbindelse
 5 med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. I noen utførelsesformer
 omfatter preparatet en farmasøytisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel eller
 eksipients.

Videre beskrevet heri er behandlinger av psykiatiske forstyrrelser omfatter
 administrering til et pattedyr av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med
 10 formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Særlig er det beskrevet heri
 behandlinger for psykiatiske forstyrrelser, omfattende administrering til et pattedyr av
 en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel II



15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Videre er det beskrevet heri behandlinger av bipolare forstyrrelser,
 affektabilitet, schizofreni og andre psykotiske forstyrrelser eller angstforstyrrelser,
 omfattende administrering til et individ av en terapeutisk effektiv mengde av en
 20 forbindelse med formel I eller formel II eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
 Særlig er det beskrevet heri behandlinger av bipolare forstyrrelser, affektabilitet,
 schizofreni og andre psykotiske forstyrrelser, eller angstforstyrrelser, omfattende
 administrering til et individ av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med
 formel II, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25 Det er ytterligere tilveiebrakt heri en forbindelse med formel I eller formel II
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ved behandling av
 schizofreni og andre psykotiske forstyrrelser, angstforstyrrelse og/eller en affektabilitet.

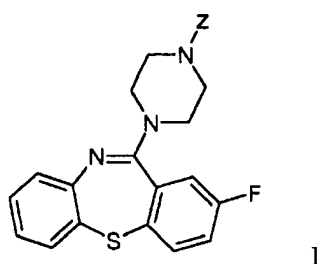
I tillegg er det tilveiebrakt heri en forbindelse med formel I eller formel II eller
 et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ved fremstilling av et

medikament for behandling av schizofreni og andre psykotiske forstyrrelser, bipolar forstyrrelse, en angstforstyrrelse og/eller affektabilitet.

Det er videre tilveiebrakt heri fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsen med formel I eller formel II og farmasøytisk akseptable salter derav, intermediater anvendbare for fremstilling av forbindelsene og fremgangsmåter for fremstilling og anvendelse av slike intermediater.

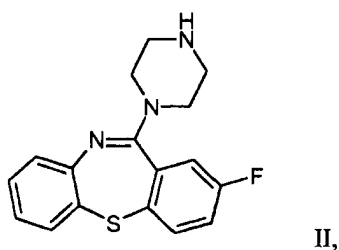
Detaljert beskrivelse av utførelsesformer

Tilveiebrakt heri er forbindelsen med formel I:



og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor Z er H.

Spesifikt tilveiebrakt heri er en forbindelse med formel I hvor Z er H og formel II:



referert heri til som 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin og farmasøytisk akseptable salter derav.

Forbindelsen angitt heri kan fremstilles ved hjelp av fremgangsmåter beskrevet heri og av fagfolk på området innen organisk syntese. Forbindelsene kan syntetiseres ved anvendelse av fremgangsmåtene beskrevet heri, ved anvendelse av syntetiske fremgangsmåter kjent ifølge teknikkens stand innen syntetisk organisk kjemi, eller varianter av disse også verdsatt av fagfolk på området. Utgangsmaterialene og forløpere anvendt i prosessene beskrevet heri er enten kommersielt tilgjengelige eller lett fremstilt ved hjelp av etablerte organiske syntesemetoder, eller som beskrevet heri. Det vil forstås for fagfolk på området innen organisk syntese at funksjonaliteten som er til stede i ulike deler av molekylet må være kompatibelt med reagenser og reaksjoner so foreslås. Slike restriksjoner til substituenten som er kompatible med

reaksjonsbetingelsene vil lett være tilgjengelige for fagfolk på området og alternative metoder bør da anvendes.

Definisjoner angitt i denne søknad er integrert for å klargjøre begreper anvendt i denne søknad. Med begrepet "heri" menes hele søknaden.

5 Som anvendt heri referer "farmasøytisk akseptabelt" seg til de forbindelser, materialer, preparater og/eller doseformer som er, innen rammen av sunn medisinsk vurdering, egnet for anvendelse i kontakt med vevene hos mennesker og dyr uten overskytende toksisitet, irritasjon, allergisk respons eller andre problemer eller komplikasjoner, som er i samsvar med rimelig fordel/risikograd.

10 Som anvendt heri refererer "farmasøytisk akseptable salter" seg til derivater av den angitte forbindelse hvor opphavsforbindelsen er assosiert med et surt eller basisk motion. For eksempel inkluderer farmasøytisk akseptable salter avledet fra mineralsyrer, slik som for eksempel: saltsyre, salpetersyre, fosforsyre, svovelsyre, hydrojodsyre, salpetersyre og fosforsyre. Farmasøytisk anvendbare salter kan også
15 utvikles med organiske syrer deriblant alifatiske monodikarboksylater og aromatiske syrer. Andre farmasøytisk akseptable salter inkluderer hydroklorid-, sulfa-, pyrosulfa-, bisulfat-, bisulfitt-, nitrat-, fosfat-, eddik-, glykol-, melke-, pyrodrue-, malon-, rav-, glutar-, fumar-, malein-, tartar-, sitron-, askorbin-, malein-, hydroksymalein-, benzo-, hydroksybenzo-, fenyleddik-, kanel-, salisyl-, 2-fenoksybenzo- og p-toluensulfonsyre
20 og andre sulfonsyrer, slik som metanesulfonsyre og 2-hydroksyetansulfonsyre.

Forbindelsen kan være til stede i flere tautomere former og referanser til forbindelser inkluderer alle slike former. For å unngå noen tvil, der forbindelsen kan eksistere i en eller flere tautomere former og kun en er spesifikt beskrevet eller vist er ikke desto mindre alle andre omfattet av rammen av denne oppfinnelse.

25 Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan inkludere hydrater og solvater. Det må også forstås at visse forbindelser ifølge oppfinnelsen kan være til stede som oppløst form, for eksempel hydratisert form, så vel som uløst form. Det må videre forstås at foreliggende oppfinnelse omfatter alle slike oppløste former av forbindelser ifølge oppfinnelsen.

30 Forbindelser er ment å inkludere formuleringene av den aktive komponent eller et farmasøytisk akseptabelt salt med en farmasøytisk akseptabel bærer og eventuelt andre bestanddeler. For fremstilling av farmasøytiske løsninger kan inerte, farmasøytisk akseptable bærere være enten faste eller flytende. For eksempel kan bestanddeler være formulert ved hjelp av kjente ifølge kjent teknikkens stand former,
35 for eksempel tabletter, kapsler, vandige eller oljeoppløsninger, suspensjoner, emulsjoner, kremer, salver, geler, nesesprayer, suppositorier, finfordelte pulvere eller aerosoler eller forstøvere for inhalering, og for parenteral anvendelse (deriblant intravenøs, intramuskulær eller infusjon) sterile vandige eller oljeholdige oppløsninger eller suspensjoner eller sterile emulsjoner.

Sammensetninger i flytende form omfatter oppløsninger, suspensjoner og emulsjoner. Sterilt vann eller vann-propylenglykol løsninger av den aktive forbindelse kan nevnes som et eksempel på likvide preparater egnet for parenteral administrering. Likvide sammensetninger kan også være formulert i løsning i vandig polyetylenglykol oppløsning. Vandige løsninger for oral administrering kan fremstilles ved å løse den aktive komponent i vann og tilsette egnede fargestoffer, smaksstoffer, stabilisatorer og fortykningsmidler dersom ønskelig. Vandige suspensjoner for oral anvendelse kan fremstilles ved dispergering av den finfordelte aktive bestanddel i vann sammen med et viskøst materiale, slik som nøytral syntetisk gummi, resiner, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose og andre suspensjonsmidler kjent innen den farmasøytiske formuleringsteknikk.

Preparater i fast form inkluderer pulvere, tabletter, dispergerbare granuler, kapsler, pulverkapsler og stikkpiller. En fast bærer kan være en eller flere forbindelser som også kan virke som fortynnere, smaksstoffer, oppløsningsstoffer, smøremidler, suspensjonsmidler, bindemidler eller tablett desintegrasjonsmidler, det kan også være et innkapslingsmateriale.

I pulvere er bæreren et finfordelt fast stoff som er en blanding med den finfordelte aktive bestanddel. I tabletter blandes den aktive bestanddel med bæreren som har de nødvendige bindingsegenskaper i egnede forhold og kompakteres i ønsket form og størrelse.

For fremstilling av stikkpillepreparater smeltes en lavtsmeltende voks, slik som en blanding av fettsyreglyserider og kakaosmør først og den aktive bestanddel dispergeres der inn ved for eksempel omrøring. Den smeltede homogene blanding helles så over i brønner med egnede størrelser og tillates å avkjøles til fasthet.

Egnede bærere er magnesiumkarbonat, magnesiumstearat, talkum, laktose, sukker, pektin, dekstrin, stivelse, tragakant, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, en lavtsmeltende voks, kakaosmør og lignende.

Begrepet sammensetning er også ment å omfatte formuleringen av den aktive komponent med innkapslingsmateriale som en bærer for å tilveiebringe en kapsel hvor ved den aktive komponent (med eller uten andre bærere) er omsluttet av en bærer som er, således i forbindelse med denne. Likeledes er kapsler inkludert.

De farmasøytiske preparater kan være i form av enhetsdoseform. På slik form deles preparatet inn i enhetsdoser inneholdende egnede mengder av den aktive komponent. Enhetsdoseformen kan være et pakket preparat, pakningen inneholdende atskilte mengder av preparatet, for eksempel pakkede tabletter, kapsler og pulvere i små medisinflasker eller ampuller. Enhetsdoseformen kan også være en kapsel, pulverkapsel eller tablett i seg selv, eller den kan være et egnet antall av enhver av disse pakningsformer. Fremgangsmåter for fremstilling av doseformer er angitt i for

eksempel Remingtons Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15. utgave, 1975.

Preparater kan formuleres for å være egnet ad enhver vei og form for administrering. Farmasøytisk akseptable bærere eller fortynningsmidler omfatter de
 5 anvendt i formuleringer egnet for oral, rektal, nasal, topisk (deriblant bukal og sublingual), vaginal eller parenteral (deriblant subkutan, intramuskulær, intravenøs, intradermal, intratekal, epidural, intraperitoneal, intratoraksial, intracerebroventikulær og ved hjelp av injeksjon inn i ledd) administrering. Formuleringer kan egnet presenteres i enhetsdoseformer og kan fremstilles ved hjelp av enhver av
 10 fremgangsmåtene kjent ifølge teknikkens stand innen farmasi.

En bestemt mengde av forbindelsen med formel I eller formel II eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan administreres i en mengde som varierer fra omtrent 0,25 mg/kg til omtrent 10 mg/kg. Særlig er det foretrukket at pasienten kan behandles med omtrent 0,25 mg/kg til omtrent 5 mg/kg med 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Mest
 15 foretrukket er det at pasienten som lider av bipolar forstyrrelse behandles med omtrent 0,25 mg/kg til cirka 0,5 mg/kg av 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Enda mer foretrukket er det at en pasient som lider av en depressiv fase av bipolar forstyrrelse kan behandles med en lavere
 20 mengde i området på cirka 0,25 mg/kg til cirka 0,5 mg/kg av 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav mens en pasient som lider av manisk fase av bipolar forstyrrelse kan behandles med en høyere mengde i området på omtrent 0,25 mg/kg til omtrent 0,5 mg/kg av 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Mengden av aktiv bestanddel som kombineres med en eller flere eksipienser for å fremstille en enkelt doseform vil nødvendigvis variere avhengig av verten som behandles og den spesielle administreringsvei. Størrelsen på den terapeutisk effektive dose for terapeutisk eller profylaktiske formål av den aktive komponent(er) vil naturlig variere fra det som anbefales heri ifølge egenskapene og alvorlighetsgraden av
 25 symptomene eller tilstanden, alder og kjønn til dyret eller pasienten og administrasjonsvei, ifølge godt kjente prinsipper innen medisin. En helsearbeider kan lett bestemme effektiv dose ved anvendelse av flere metoder allerede kjent innen teknikkens stand og alle slike effektive mengder forventes å være innen rammen av foreliggende oppfinnelse.

Ytterligere beskrevet heri er behandlinger, omfattende administrering av en effektiv mengde av en forbindelse med formel I eller formel II eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til et pattedyr rammet av minst ett symptom eller tilstand forbundet med en psykiatrisk lidelse. I noen utførelsesformer omfatter den psykiatriske lidelse: 1) Angstforstyrrelser deriblant panikkforstyrrelser uten agrofobi,

panikkforstyrrelser med agrofobi, agrofobi uten historie med panikkforstyrrelse, spesifikk fobi, sosial fobi, tvangslidelser, posttraumatisk stressforstyrrelse, akutt stressforstyrrelse, generalisert angstforstyrrelse og generalisert angstforstyrrelse som følge av en generell medisinsk tilstand, 2) stemningsforstyrrelse inkludert a) depressive forstyrrelser deriblant alvorlig depressiv forstyrrelse og dystymi og b) bipolar depresjon og/eller bipolar mani deriblant bipolar I forstyrrelse deriblant de med manisk, depressive eller blandede deler og bipolar II forstyrrelse, c) syklotymiske forstyrrelser og d) stemningsforstyrrelse som følge av en generell medisinsk tilstand, og 3) schizofreni og andre psykotiske forstyrrelser deriblant psykotisk forstyrrelse, schizofreniform forstyrrelse, schizoaffektiv forstyrrelse, vrangforestillingsforstyrrelse, kort psykotisk forstyrrelse, delt psykotisk forstyrrelse og psykotisk forstyrrelse som følge av en generell medisinsk tilstand, demens og andre kognitive forstyrrelser. Eksempler på definisjoner av ovennevnte tilstander og forstyrrelser kan finnes for eksempel i American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000, heri referert til som "DSM-IV".

Særlig beskrevet heri er behandlinger for bipolar I forstyrrelse inkludert de med depressive, maniske eller blandede episoder og bipolar II forstyrrelse, syklotymisk forstyrrelse og stemningsforstyrrelser som følge av en generell medisinsk tilstand og schizofreni omfattende administrering av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til en pasient med behov for denne. Mest foretrukket er det tilveiebrakt behandlinger for bipolare forstyrrelser inkludert de med depressive, maniske eller blandede episoder, omfattende administrering av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I hvor Z er H, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til en pasient med behov for dette.

I enkelte utførelsesformer inkluderer symptomene og tilstandene angst, agitasjon, fiendtlighet, panikk, spiseforstyrrelser, et affektivt symptom, et stemningsrelatert symptom, et negativt og positivt psykotisk symptom vanligvis forbundet med psykoser og neurodegenererende forstyrrelser.

Med begrepet "behandling" innen sammenhengen med foreliggende oppfinnelse omfatter administrering av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for å dempe eller inhibere enten en forut eksisterende sykdomstilstand, akutt eller kronisk eller et tilbakevendende symptom eller tilstand. Også omfattet er profylaktiske behandlinger for forebyggelse av tilbakevendende tilstander og fortsatt behandling for kroniske forstyrrelser.

Med begrepet "pattedyr" omfattes ethvert varmblodig dyr, slik som menneske. I enkelte utførelsesformer er pattedyret med behov for behandling fordi det lider av eller er tilbøyelig til å utvikle en eller flere av symptomene, sykdommene eller forstyrrelsene nevnt heri.

Med begrepet "administrering" menes administrering av den farmasøytisk aktive bestanddel eller et pro-medikament derav, som kan omdannes etter administrering til den farmasøytisk aktive bestanddel.

En forventet fordel med administrering av 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav er lavere forekomst av minst en potensiell bivirkning, slik som for eksempel søvnighet, sedasjon, en kardiovaskulær bivirkning, eller en bivirkning forbundet med D2-antagonister (for eksempel bevegelsesforstyrrelser).

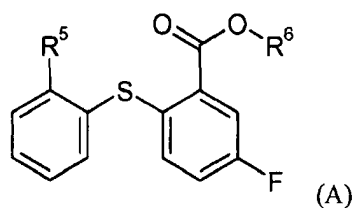
Det er således forventet at behandling med 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav vil tilveiebringe fordelaktig forbedring ved å tilveiebringe en forbindelse som har virksom inhibering av noradrenalin transportør (NET), moderat D2 reseptor antagonisme og redusert affinitet ved sekundære mål (for eksempel H1 eller M1) relativt til NET for behandling av bipolare og relaterte stemningsforbundne tilstander klassifisert i DSM-IV koder 296 og underavsnitt derav. Tilsvarende er det forventet at 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav vil være anvendbart for behandling av bipolare og relaterte stemningsforbundne tilstander, imidlertid er slike tilstander klassifisert i fremtiden i DSM-V.

Det er også forventet at behandling med 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav vil være anvendbart for behandling av angsttilstander klassifisert i DSM-IV kode 300 og underavsnitt derav. Tilsvarende er det forventet at behandling med 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav vil være anvendbart for behandling av angsttilstander, imidlertid er slike tilstander klassifisert i fremtiden i DSM-V.

Det er videre forventet at behandling med 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav vil være anvendbart for behandling av schizofreni tilstander klassifisert i DSM-IV kode 295 og underavsnitt derav. Tilsvarende er det forventet at behandling med 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav vil være anvendbart for behandling av schizofreni tilstander, imidlertid er slike tilstander klassifisert i fremtiden i DSM-V.

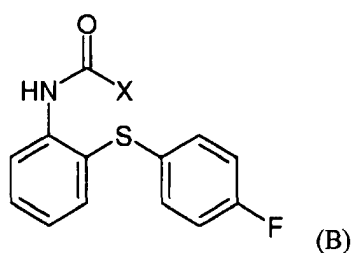
Mellomforbindelser

Mellomforbindelser med formel (A) som er anvendbare i syntesene av forbindelser med formel I eller formel II er beskrevet i eksemplene og skjemaene heri.



hvor R^5 is NH_2 or NO_2 og R^6 is H eller C_{1-4} alkyl. I en særlig utførelsesform av en forbindelse med formel A er R^5 is NH_2 og R^6 is H, metyl eller etyl.

Andre mellomprodukter med formel (B) som anvendbare i syntesen av forbindelser med formel I eller II er beskrevet i eksemplene og skjemaene heri.



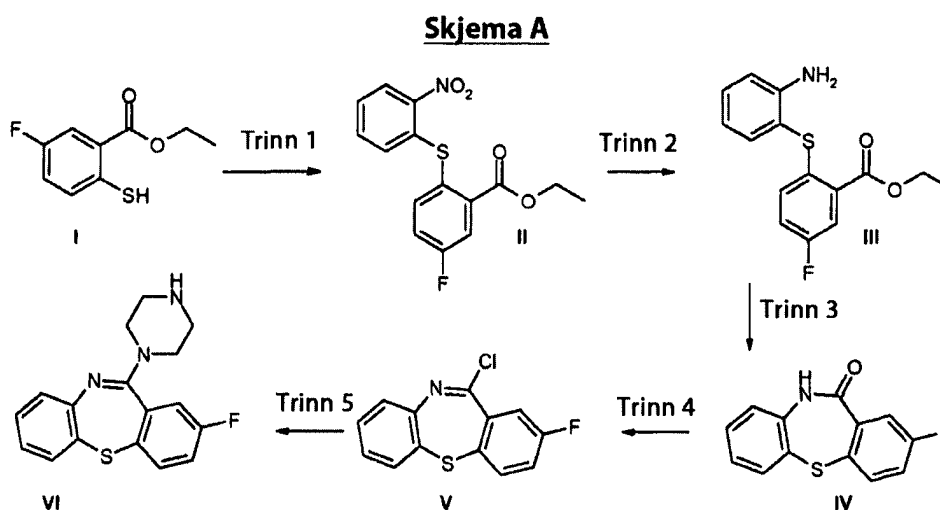
hvor X er Cl eller fenoksy.

For at oppfinnelsen beskrevet heri kan forstås bedre er eksemplene nedenfor tilveiebrakt.

EKSEMPLER

Eksempel 1A: 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin

Skjema A viser en fremgangsmåte for fremstilling av 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin (VI).



I en femtrinns prosess kan således 5-fluor-2-merkpto-benzosyreetyler omdannes med 1-fluor-2-nitrobenzen for å danne 5-fluor-2-(2-nitro-fenylsulfanyl)-benzosyreetyler; etylesteren kan omdannes til 5-fluor-2-(2-amino-fenylsulfanyl)-benzosyreetyler; aminofenyl forbindelsen kan sykliseres for å danne 2-fluor-10H-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-on, som kan omdannes til 11-klor-2-fluor-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin og denne kan omdannes med piperazin for å danne tittelforbindelsen.

Trinn 1:

Til en løsning av etyl 5-fluor-2-mercaptobenzoat (I) (25,0 g, 124,9 mmol) og 1-fluor-2-nitrobenzen (13,2 mL, 124,9 mmol) i aceton (700 mL) ble tilsatt K_2CO_3 (34,5 g, 249,7 mmol) i omgivelsestemperatur. Den gule suspensjonen ble oppvarmet til tilbakestrøm (60 °C) i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble bråkjølt med 1N HCl (500 mL), fortynnet med EtOAc (1000 mL) og filtrert gjennom en seng av diatomejord. Det vandige laget ble fjernet, EtOAc laget ble vasket med 1N HCl (250 mL x 2) og saltoppløsning (200 mL x 1), tørket og løsningsmiddelet fjernet under redusert trykk. Materialet ble brakt fremover uten noen ytterligere rensing for å gi etyl 5-fluor-2-(2-nitrofenyltio)benzoat (II) (39,3 g, 95 %) i form av et mørkt gult fast stoff. m/z (ES+) $M + 1 = 322,1$; HPLC $t_R = 0,88$ min. 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1,09 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 4,16 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,07 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,40-7,75 (m, 5H), 8,20 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz).

Trinn 2:

Til en oppløsning av etyl 5-fluor-2-(2-nitrofenyltio)benzoat (II) (39,0 g, 121,4 mmol) i MeOH (530 mL) ble det tilsatt tinn(II) kloriddihydrat (301 g, 1335,1 mmol) ved omgivelsestemperatur. Den melkeaktige gule suspensjon ble oppvarmet til tilbakestrøm (65 °C) i 5 timer og deretter avkjølt. Den avkjølte blanding ble tilsatt EtOAc (1000 mL) og fast Na_2CO_3 (141,5 g, 1335 mmol). Under kraftig omrøring ble vann sakte tilsatt inntil skumdannelse og opphør av tinnsaltdannelse. Diatomejord (500 g), ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter og filtrert. Det vandige lag ble fjernet og det organiske lag ble vasket med saltoppløsning (500 mL X 1), tørket og løsningsmiddel fjernet under redusert trykk. Materialet ble brakt fremover uten ytterligere rensing for å gi aniliner (III) (17,7 g, 60,6%) i form av en lys gul tykk sirup. m/z (ES+) $M + 1 = 292,1$; HPLC $t_R = 0,88$ min. 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1,34 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 4,35 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 5,36 (s, 2H), 6,57-6,70 (m, 2H), 6,85 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 7,18-7,35 (m, 3H), 7,70 (dd, 1H, 9,3 Hz).

Trinn 3:

Til en oppløsning av aniliner (III) (17,6 g, 60,5 mmol) i toluen (300 mL) ble det tilsatt p-toluenesulfonsyre (11,6 g, 60,5 mmol) ved omgivelsestemperatur under

nitrogen. Etter oppvarming av blandingen ved 110 °C i 16 timer ble reaksjonsblanding avkjølt til romtemperatur. Det resulterende sykliske laktamhvite utfall ble samlet (3,9 g) og filtratet konsentrert under redusert trykk.

Reaksjonsblanding ble titrert med MeOH (100 mL), det resulterende innsamlede
 5 sykliske laktam (5,8 g) og filtratet ble igjen konsentrert under redusert trykk. Materialet ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved anvendelse av 0-10 % MeOH i CH₂Cl₂ som elueringsmiddel for å gi syklisk laktam (1,8 g) i form av et hvitt pulver. De kombinerte produksatser ga den endelige sykliske laktam (IV) (11,2 g, 75%) i form av et off white pulver. m/z (ES+) M + 1 = 246,1; HPLC t_R = 0,71 min. ¹H NMR (300
 10 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,15 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,36 (m, 2 H), 7,45 (dd, 1H, J = 9,3 Hz), 7,55 (m, 2H), 10,78 (s, 1H).

Trinn 4:

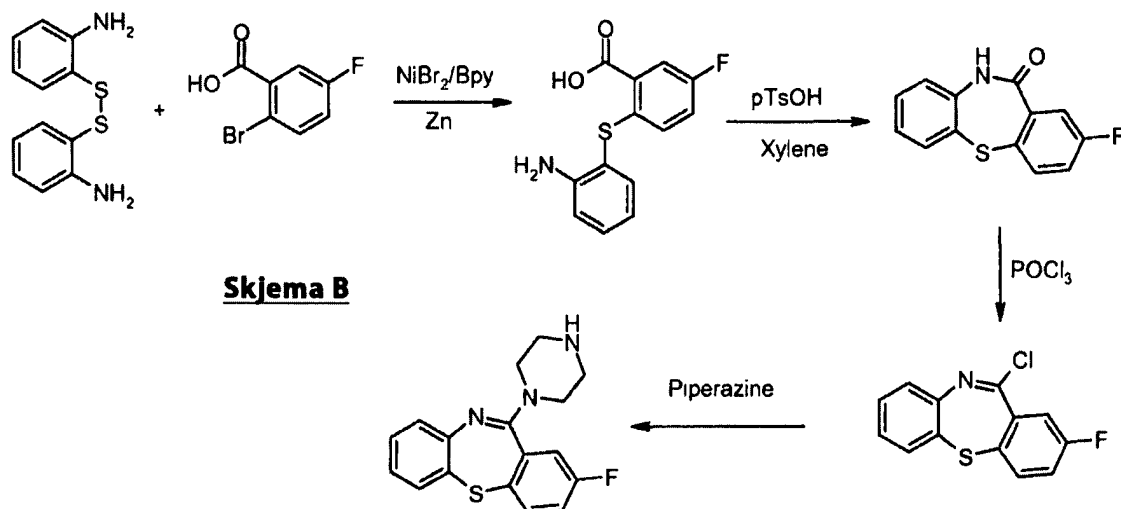
En suspensjon av syklisk laktam (IV) (3,0 g, 12,2 mmol) og N,N-dimetylanilin
 15 (0,03 mL, 0,24 mmol) i POCl₃ (6,8 mL, 73,4 mmol) ble oppvarmet ved 125 °C i 2 timer. Reaksjonsblanding ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble oppløst i CH₂Cl₂ (100 mL), vasket med kaldt vann (50 mL x 2) og saltoppløsning (50 mL x 1), tørket og løsningsmiddelet fjernet under redusert trykk. Materialet ble økt fremover uten ytterligere rensing for å gi aminoklorid (V) (3,1 g, 95%) i form av en ravgul sirup.
 20 m/z (ES+) M + 1 = 264,1; HPLC t_R = 0,95 min.

Trinn 5:

Til en oppløsning av iminoklorid (V) (3,0 g, 11,5 mmol) i xylen (115 mL) ble piperazin tilsatt (7,9 g, 92,2 mmol) ved omgivelsestemperatur under nitrogen. Eter
 25 oppvarming av blandingen ved 138 °C i 2 timer ble reaksjonen avkjølt til romtemperatur. Reaksjonen ble bråkjølt med 2N HCl til pH 2,0, det syre vandige lag separert og vasket med CH₂Cl₂ (2 X 100 mL). Til det gjenværende sure vandige lag ble det tilsatt fast K₂CO₃ inntil pH 10 og EtOAc (200 mL) ble tilsatt. Den resulterende emulsjon ble filtrert gjennom diatomejord og det organiske lag ble separert. Det
 30 organiske lag ble vasket med saltoppløsning (1 X 50 mL), tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Materialet ble rensset ved hjelp av kolonnekromatografi over silikagel ved anvendelse av 0-5 % 7N NH₃/MeOH i CH₂Cl₂ som løsningsmiddel for å gi tittelforbindelsen (2,0 g, 55%) i form av et lyst gult pulver. m/z (ES+) M + 1 = 314,2; HPLC t_R = 0,50 min. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ
 35 2,68 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 3,40 (m, 4 H), 6,86 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,15-7,38 (br m, 4H), 7,58 (dd, 1H, J = 8,1 Hz), 8,92 (br s, 1H).

Eksempel 1B: 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin

Skjema B viser en annen studert fremgangsmåte for fremstilling av 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin.

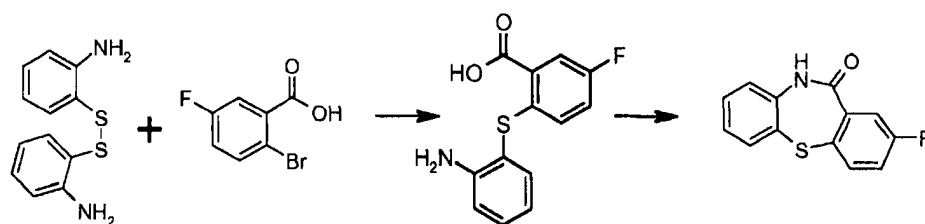


5

I en tretrinnsprosess kan således 2,2'-disulfandiyldianilin omdannes med 2-brom-5-fluorbenzoesyre, som vist, for å danne 2-(2-amino-fenylsulfanyl)-5-fluorbenzoesyre, benzoesyren kan sykliseres som vist for å danne 2-fluor-10H-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-on, som kan omdannes til 11-klor-2-fluor-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin, og som kan omdannes med piperazin til å danne tittelforbindelsen.

10

Syntese av 2-fluordibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11(10H)-on:



15

En suspensjon av nikkelbromid (5 mmol, 1,09g), bipyridyl (5 mmol, 0,78g) og sinkstøv (200 mmol, 13,08g) i 200 mL tørr acetonitril med magnetisk omrøring, behandlet med 2,2'-disulfandiyldianilin (52 mmol, 12,92 g) og oppvarmet i et oljebad satt til 75 °C i 30 minutter etter oppnåelse av maksimal indre temperatur. Mot slutten av denne periode ble reaksjonsblandingen behandlet med 2-bromo-5-fluorbenzoesyre (100 mmol, 21,90g) i deler og omrørt ved 75 °C i 1 time og oljebadet ble fjernet. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, overført til en enhalset kolbe konsentrert under redusert trykk. Det resulterende mørke faste stoff ble suspendert i 200 mL metanol, avkjølt i is og behandlet med 100 mL trifluoreddiksyre ved tilsetning

20

25

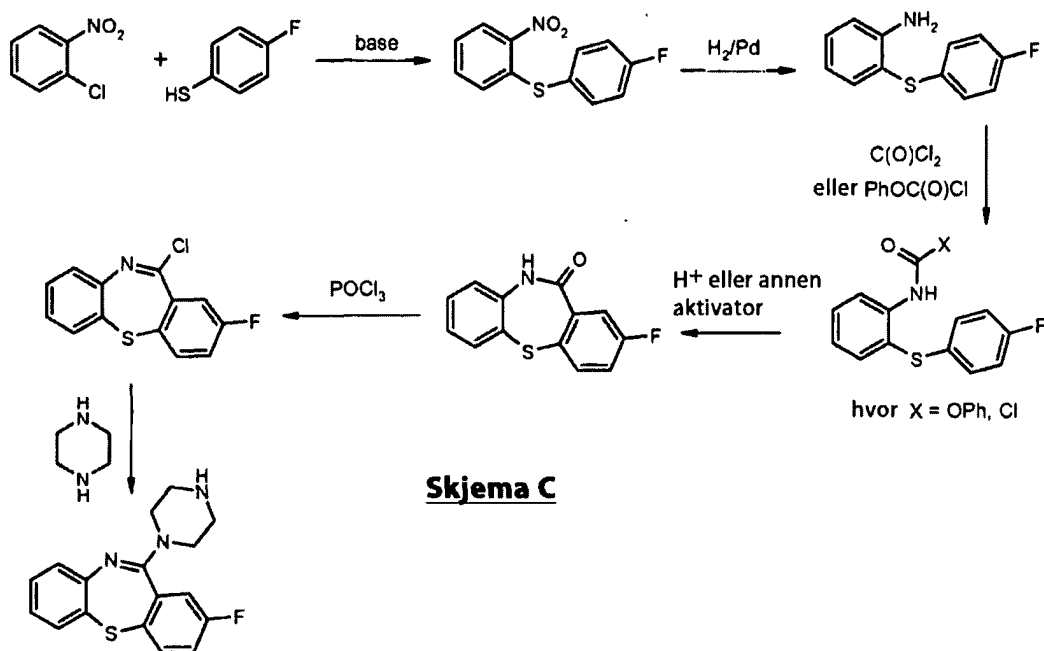
gjennom en dråpetrakt. Den resulterende, mørke oppløsningen ble omrørt i 30 minutter inntil all gassdannelse var stoppet og filtrert gjennom en 3 cm pute med diatomejord og filtreringsputen ble vasket ved anvendelse av totalt 400 mL metanol. Den resulterende grå suspensjon ble oppvarmet med tilbakestrøm i 1,5 timer, avkjølt til romtemperatur og omrørt i 16 timer og filtrert for å få et faststoff. Filtratet ble fordampet og det resulterende skum ble behandlet med 300 mL 15 % ammoniumkloridløsning og 500 mL etylacetat. Suspensjonen ble behandlet med fast natriumbikarbonat inntil pH 6-7 (16,8 g, 20 mmol). Den resulterende hvite suspensjon ble omrørt i 1 time og filtrert. Den faste rest ble vasket med 500 mL etylacetat. Det organiske lag fra filtratet ble separert fra det vandige lag, tørket over natriumsulfat og fordampet for å gi en olje som ble suspendert i 200 mL eter, omrørt i 1 time, filtrert og det faste stoff ble vasket med 100 mL eter. Kombinerte faste stoff ble anvendt med 250 mL varm metanol i 10 minutter og filtrert for å få ønsket 2-(2-aminofenyltio)-5-fluorbenzoesyre i form av et fast stoff. (17,42g, 66%) MS (M+1) 264; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,06 – 3,45 (m, 1 H) 4,84 – 5,70 (m, 2 H) 6,53 – 6,70 (m, 2 H) 6,82 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H) 7,09 – 7,25 (m, 2 H) 7,26 – 7,36 (m, 1H) 7,66 (dd, *J*=9,5, 3,0 Hz, 1H).

En suspensjon av 2-(2-aminofenyltio)-5-fluorbenzoesyre (64,57 mmol, 17,51g) i 500 mL xylen ble behandlet med *p*-toluenesulfonsyremonohydrat (64,57 mmol, 12,2g) og oppvarmet. Ytterligere 200 mL xylen ble tilsatt og oppvarmingen ble fortsatt med azeotropisk fjerning av vann i 16 timer. Den resulterende rosa reaksjonsblanding ble avkjølt til romtemperatur og tilsatt til 300 mL vann. Etter omrøring i 15 minutter ble det faste stoffet fjernet ved filtrering, vasket med 3X100 mL vann og tørket i luft i 4 timer og deretter under høy vakuum i 20 timer for å erholde 2-fluordibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11(10H)-on i form av et hvitt faststoff (11,6 g, 73%); MS (M+1) 246; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,16 (t, 1 H) 7,24 (d, *J*=7,2 Hz, 1 H) 7,29 – 7,42 (m, 2 H) 7,47 (dd, *J*=9,3, 2,9 Hz, 1 H) 7,52 - 7,71 (m, 2 H) 10,47 – 11,20 (m, 1 H), MS 081119 M+1 246(0,72).

2-Fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin kan fremstilles fra 2-fluordibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11(10H)-on som beskrevet i trinn 4 og 5 i prosessen i eksempel 1a.

Eksempel 1C: 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin

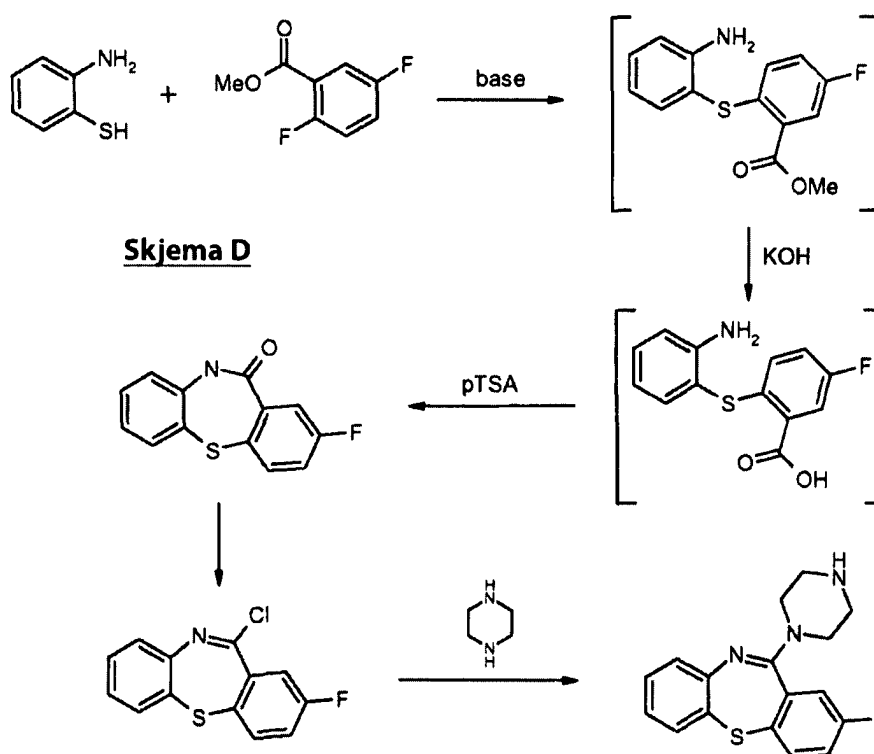
Skjema C viser en annen studert fremgangsmåte for fremstilling av 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin.



- 5 1-kloro-2-nitrobenzen kan således oppnås med 4-fluorbezenetiol i nærvær av
 en base for å danne 1-nitro-2-fenylsulfanyl-(4-fluorbenzen). Nitrofluorbenzen kan
 reduseres til 1-amino-2-fenylsulfanyl-(4-fluorbenzen) som kan omdannes (for
 eksempel som vist) til [2-(4-fluor-fenylsulfanyl)-fenyl]-karbamibnsyrefenylester. En
 slik ester kan sykliseres som vist til å danne 2-fluor-10H-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-
 10 on, som kan omdannes til 11-kloro-2-fluor-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin, som deretter kan
 omdannes med piperazin for å danne tittelforbindelsen.

Eksempel 1D: 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin

- Skjema D viser en annen studert fremgangsmåte for fremstilling av 2-fluor-11-
 15 (piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin.



2-aminobenzenetiol kan således omdannes med 2,5-difluor-benzosyremetylester for å danne et 2-[(E)-2-amino-1-eth-(E)-yliden-but-2-enylsulfanyl]-5-fluor-benzosyremetylester intermediat som kan omdannes ved behandling med base til 2-[(E)-2-amino-1-eth-(E)-yliden-but-2-enylsulfanyl]-5-fluor-benzosyre. Benzosyren kan sykleres for å danne 2-fluor-10H-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-on, som kan omdannes til 11-klor-2-fluor-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin, som videre kan omdannes med piperazin for å danne tittelforbindelsen.

Eksempel 2: D2 analyser

In vitro eksperimentelle analyser kan generelt utføres som beskrevet heri. I korte trekk transfekteres CHO-K1-celler stabilt med dopamin D2s reseptoren kan anvendes i forsøkene og opprettholdes i Ham's F12 dyrkningsmediumsupplement med 2 mM L-glutamin, 10 % FBS og 500 µg/ml Hygromycin.

D2 Reseptorbindingsanalyse:

Testforbindelsenes evne til å flytte ³H-raclopride i D2s reseptoren kan bestemmes på membraner fra D2s-transfektete CHO-celler ($B_{\max}$ 13 pmol/mg protein). En analyse kan anvende en standard 96-brønners glassfiberfilterplate for å holde tilbake radioligand bundet av reseptoren. Tilbakeholdt ³H kan bestemmes i en TopCount skintilasjonsplateteller etter tilsetningen av en flytende skintilant til hver brønn. Forbindelser kan evalueres for deres potensitet ved anvendelse av

konkurranssekurveanalyse, som fører til kalkulererte K_j verdier. Når denne metoden ble utført generelt som beskrevet heri med 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]-tiazepin, viste et erholdt gjennomsnittresultat D2-binding K_i på omtrent 11 nM.

5 *D2 Reseptor in vitro funksjonell analyser:*

GTPγS analyse kan utføres i det vesentlige som beskrevet av by Lazareno, Methods in Molecular Biology, 1999, 106, 231-245. Antagonistaktivitet til forbindelser kan bestemmes ved hjelp av evnen til testforbindelsen til å blokkere dopaminstimulert [35 S]-GTPγS-binding til cellemembraner fra D2s stabilt transfekterte CHO celler. Når
10 denne fremgangsmåte ble utført generelt som beskrevet deri, med 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin, viste et gjennomsnittlig erholdt resultat en GTPγS IC_{50} på omtrent 404 nM.

Eksempel 3: D-amfetamin induert hyperlocomotor aktivitet (LMA)

15 *In vivo*- studier kan anvendes for å bestemme antipsykotisk effekt og er generelt utført som følger. I korte trekk kan D-amfetamin induert hyperlocomotor aktivitet (LMA) i en habituert rottemodell undersøkes hos Long Evans hannrotter ved anvendelse av et paradigme som inkluderer en habitueringsfase etterfulgt av administrering av 1 mg/kg D-amfetamin. Dyr kan tillates å akklimatiseres til
20 testrommet i 1 time før veiing og plassering i aktivitetskammeret. 30 minutter etter LMA måling startes kan dyrene kort fjernes, doseres via subkutan vei (s.c.) med vehikkel eller testmedikament i ulike doser og returneres til kamrene. Etter ytterligere 30 minutter kan dyrene igjen fjernes og doseres med vehikkel eller D-amfetamin med 1 mg/kg (s.c.). Etter returnering av dyrene til aktivitetskammeret kan LMA undersøkes i
25 ytterligere 60 minutter. Haloperidol (0,1 mg/kg oppløst i H_2O) kan administreres 15 minutter før D-amfetamin via s.c. vei. Statistiske analyser kan gjøres av total distanse tilbakelagt etter D-amfetamin administrering ved anvendelse av ANOVA og Tukey's *post hoc* analyse når egnet. Alle verdier kan uttrykkes som gjennomsnitt og SD. Når denne metode ble utført generelt som beskrevet deri, viste 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin aktivitet ved 30 mg/kg og ved 60 mg/kg (sc).
30

Eksempel 4: Kondisjonert Avoidance Responding (CAR) analyse

Long-Evans hannrotter kan trenes til å traversere til den motsatte side i et standard skyttelbur etter presentasjon av en auditiv stimulans for å unngå overføring av
35 et elektrisk sjokk til gulvet i buret. Daglige sesjoner kan bestå av opp til 80 forsøk. Dersom et sjokk overføres har dyrene muligheten til å slippe unna sjokket ved å transversere til motsatt side av buret. Medikament kan administreres (via s.c. eller p.o. vei) 60 minutter før testing og prosentandelen av forsøk hvorved sjokk unngås og rømning kan registreres. Når denne metode ble utført generelt som beskrevet deri viste

2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin aktivitet ved 30 mg/kg og 60 mg/kg (sc).

Eksempel 5: Noradrenalin opptak

5 En analyse for måling av noradrenalin opptak kan utføres som beskrevet nedenfor. I korte trekk kan testforbindelser evalueres i en 11 punkts IC_{50} kurve med hensyn til deres evne til å inhibere opptak av et patentbeskyttet fluorescerende substrat (farge) fra Molecular Devices som etterligner biogene aminneurotransmittere. En stabil populasjon av HEK293F-celler transfektert med den humane noradrenalintransporteren
10 (dyrket i Freestyle 293 ekspresjonsmedium med 75 mg/ml hygromycin B) kan kryokonserveres, deretter belagt og anvendt på dagen for analysen. Celler kan være ved 60 K/brønn, farge kan være 7 % (endelig) av rekonstitusjonsvolumet anbefalt av leverandør (100 %). Forbindelser kan fortynnes 1:20 i buffer og inkuberes med cellene i 30 minutter før tilsetning av fargen. Ved denne fluorescens intensitetsanalyse kan
15 plater leses etter 20 minutters fargeinkubering for å bestemme prosentandel virkning med hensyn til totalt signal (0,5 % DMSO, endelig) og bakgrunnssignal (10 μ M desipramin, endelig). IC_{50} , halvparten av kontrollresponsen, kan konverteres til K_i ved anvendelse av standard Cheng-Prusoff ligning. Når denne metode ble utført generelt som beskrevet heri med 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin viste et
20 gjennomsnittresultat NET inhibering K_i på omtrent 10 nM.

Eksempel 6: H1 reseptorbinding

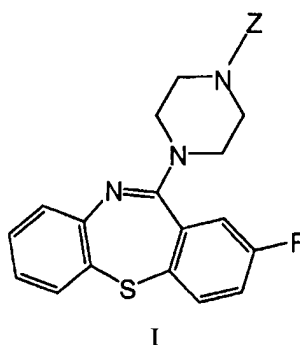
H1 reseptorbindingsmetoden kan utføres i overensstemmelse med de Backer et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, 197(3), 1601. Når denne metode ble
25 utført generelt som beskrevet deri med 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin viste et gjennomsnittlig erholdt resultat H1-binding K_i på omtrent 7,1 nM.

Farmakologiske data vedrørende forbindelsen i eksempel 1 og andre piperazin-1-yl-dibenzo[b,f][1,4]tiazepiner (referanseeksempel) som vist i tabellen nedenfor.

Navn på forbindelse	hNET opptak HEK FLInt CR Gjennomsnittlig K_i (M)	D2 Ant GTP γ S IC50	D2 Ant GTP γ S Top Effekt	D2 binding w/ NaCl K_i (nM)	H1 Hu Bind Gjennomsnitt K_i (M)
(Example 1) 2-Fluor-11-piperazin-1-yl-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin	9.60E-09	4.00E-07	97	11	7.12E-09
11-Piperazin-1-yl-dibenzo[b,f][1,4]tiazepine	2.40E-08	8.00E-07	89	37	3.33E-09
2-Klor-11-piperazin-1-yl-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin	4.10E-08	3.50E-08	100	0.7	3.87E-09
2-Klor-11-(4-methyl-piperazin-1-yl)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin	5.10E-08	8.40E-09	100	0.49	1.52E-09
2-Fluor-11-(4-methyl-piperazin-1-yl)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin	5.90E-08	1.70E-07	100	1.1	1.82E-09

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse med formel I:



5

hvor Z er H som er 2-fluor-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]tiazepin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 10 2. Farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1 og minst en farmasøytisk akseptabel bærer.
3. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for fremstilling av et medikament for behandling av en psykiatrisk
- 15 forstyrrelse.
4. Anvendelse ifølge krav 3, hvor den psykiatriske forstyrrelse er bipolar forstyrrelse, angstforstyrrelse, en stemningsforstyrrelse eller schizofreni eller andre psykotiske forstyrrelser.
- 20 5. Anvendelse ifølge krav 4, hvor den psykiatriske forstyrrelse er bipolar forstyrrelse.
6. Anvendelse ifølge krav 4, hvor den psykiatriske forstyrrelse er schizofreni.