

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 024767

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2016.10.31

(21) Номер заявки

201491707

(22) Дата подачи заявки

2013.03.20

(51) Int. Cl. C07C 311/21 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 319/18 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 261/20 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 307/79 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(54) СУЛЬФОНАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИЛАМИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦНС

(31) P.398533

(32) 2012.03.20

(33) PL

(43) 2015.02.27

(86) PCT/IB2013/052204

(87) WO 2013/140347 2013.09.26

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АДАМЕД СП. З О.О. (PL)

(72) Изобретатель:

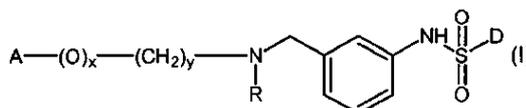
Колачковский Марцин,
Марцинковская Моника, Буцкий
Адам, Лысаковский Томаш,
Павловский Мацей (PL)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-02078693

(57) В изобретении представлены сульфонамидные производные бензиламина формулы (I), где А представляет собой фенил, незамещенный или замещенный; или 9- или 10-членную бициклическую группу, присоединенную к $-(O)_x-(CH_2)_y-$ через один из ее ароматических атомов углерода, состоящую из бензольного кольца, конденсированного с y -членным гетероароматическим кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N и O, где такая бициклическая группа не замещена или замещена, или 5- или 6-членным неароматическим гетероциклическим кольцом, имеющим 1 или 2 атома O, где гетероциклическое кольцо не замещено или замещено одним или несколькими C_1-C_3 -алкилами; D представляет собой группу, выбранную из фенила, незамещенного или замещенного; нафтила, незамещенного или замещенного; тиофена, незамещенного или замещенного; бициклической группы, состоящей из имидазольного кольца, конденсированного с 5-членным неароматическим карбоциклическим кольцом; бициклической группы, состоящей из бензольного кольца, конденсированного с 5-членным гетероароматическим кольцом, имеющим 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S, незамещенным или замещенным, и связанной с сульфонамидной группой через один из ароматических атомов углерода бензольного кольца; и бициклической группы, состоящей из бензольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным неароматическим гетероциклическим кольцом, имеющим 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N и O, незамещенным или замещенным, и связанной с сульфонамидной группой через один из атомов углерода бензольного кольца; R представляет собой H или $-CH_3$; x равен 0 или 1; y равен 2 или 3; и к его фармацевтически приемлемым солям и сольватам, при условии, что если x равен 0, а y равен 2, то D представляет собой нафтил, незамещенный или замещенный одним атомом галогена, и если R представляет собой $-CH_3$, то А не является незамещенным или замещенным фенилом. Соединения могут использоваться для лечения и/или профилактики заболеваний центральной нервной системы.



B1

024767

024767

B1

Область изобретения, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым сульфонамидным производным бензиламина с аффинностью в отношении дофаминергических, серотонинергических и адренергических рецепторов, к способу их получения, к фармацевтическим композициям, их содержащим, и к их применению. Соединения могут использоваться для лечения заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), таких как шизофрения, биполярное аффективное расстройство, депрессия, тревожное расстройство, нарушения сна или болезнь Альцгеймера.

Уровень техники

Нарушения ЦНС считаются мировой и усиливающейся медицинской проблемой. Число людей, страдающих этими заболеваниями, постоянно растет, особенно в высокоразвитых и развивающихся странах. Примерно 20% населения высокоразвитых стран страдают нарушениями ЦНС. Кроме того, стоимость лечения таких нарушений составляет почти 35% от общих затрат на лечение всех заболеваний в семи странах, которые считают крупнейшими фармацевтическими рынками.

Среди всех психических заболеваний шизофрения, биполярное аффективное расстройство, депрессия, тревожное состояние, нарушения сна и наркомания являются самыми распространенными. Среди множества других основными неврологическими заболеваниями являются болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эпилепсия и различные болевые расстройства.

Антипсихотические лекарственные средства, которые являются главным методом лечения шизофрении, делят на два основных класса, основываясь на их склонности вызывать неврологические побочные эффекты после длительного лечения. Обычные антипсихотические лекарственные средства, такие как хлорпромазин и галоперидол, вызывают после повторного применения различные экстрапирамидные побочные реакции (EPS), в том числе паркинсоно-подобные симптомы и отсроченную дискинезию. Повторное лечение так называемыми атипичными антипсихотическими лекарственными средствами, такими как клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин, zipразидон и арипипразол, вызывает неврологические побочные эффекты с более низкой частотой. Обычные антипсихотические лекарственные средства снижают позитивные симптомы, но не уменьшают негативные симптомы и когнитивные дисфункции. Уровни пролактина в плазме у людей увеличиваются, что вызывает набор массы тела и может привести к развитию метаболического синдрома. Атипичные антипсихотические лекарственные средства эффективно снижают позитивные симптомы, а также, в некоторой степени, негативные симптомы и когнитивные нарушения, давая менее серьезные EPS. Атипичные антипсихотические лекарственные средства различаются по своей способности повышать уровни пролактина в плазме в организме человека. Обычные антипсихотические лекарственные средства блокируют рецепторы допамина D2 в мезолимбической и nigrostriарной системе. Этот механизм отвечает за антипсихотическое действие (снижает позитивные симптомы), а также вызывает EPS. Клинические данные в поддержку дофаминовой гипотезы действия антипсихотических препаратов были получены при обнаружении PET присутствия допаминовых рецепторов D2 в большом количестве в полосатом теле пациентов, отвечающих на лечение различными антипсихотическими лекарственными средствами. Было показано, что у пациентов с адекватным ответом присутствию допаминовых рецепторов D2 было больше на 65% (Nord M., Farde L. Antipsychotic occupancy of dopamine receptors in schizophrenia. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2010; 17:97). Возникновение EPS, по-видимому, связано с наличием более высокого количества допаминовых рецепторов D2 (свыше 80%). Атипичные антипсихотические лекарственные средства, также называемые как антипсихотические лекарственные средства второго поколения, клинически одобрены для лечения психозов и мании. Каждый препарат имеет уникальный фармакодинамический и фармакокинетический профиль. Некоторые из атипичных антипсихотических лекарственных средств обладают дополнительным антидепрессивным, анксиолитическим или гипнотическим профилем (Schwartz T.L., Stahl S.M., *CNS Neurosci. Ther.*; 17(2), 110-7, 2011). В целом атипичные антипсихотические лекарственные средства обладают мощным антагонизмом в отношении рецептора серотонина 5-HT_{2A} по сравнению с более слабым антагонизмом в отношении рецептора допамина D2. Такое фармакодинамическое свойство является основой "атипичности" (Meltzer H.Y., *Neuropsychopharmacology*; 1, 193-6, 1989). Антагонизм в отношении рецепторов 5-HT_{2A}, вероятно, обеспечивает возникновение большей дофаминовой активности и нейротрансмиссии в nigrostriарной системе, чтобы препятствует возникновению EPS. Тот же механизм может обеспечить небольшое улучшение негативных симптомов, а антагонизм 5-HT₂ в тубероинфундибулярном пути может способствовать отсутствию гиперпролактинемии (Schwartz T.L., Stahl S.M., *CNS Neurosci. Ther.*; 17 (2), 110-7, 2011).

Атипичные антипсихотические лекарственные средства не соответствуют первоначальным ожиданиям в улучшении негативных симптомов и когнитивных дисфункций при шизофрении. Следовательно, в настоящее время проводят поиск других молекулярных мишеней для разработки новых лекарственных средств для лечения шизофрении (Gray, J.A., Roth B.L.; *Schizophr. Bull.*; 33 (5), 1100-19, 2007).

Дофаминергические рецепторы D2 являются основной биологической мишенью антипсихотических лекарственных средств. Известно, что блокирование этих рецепторов в мезолимбической системе отвечает за антипсихотическую активность нейролептиков, в частности за препятствие развития положительных симптомов. Все антипсихотические лекарственные средства, используемые в настоящее время,

обладают, по меньшей мере, умеренным сродством к дофаминовым рецепторам D2. Однако блокада этих рецепторов в nigrostriарной системе, в отсутствие компенсации частичным агонизмом к этим рецепторам или влияния на другие рецепторы (5-HT_{2A}, 5-HT_{1A}, α 2c), может вызывать экстрапирамидные расстройства, такие как лекарственно индуцированный паркинсонизм, и в пределах тубероинфундибулярного пути гиперпролактинемия (Miyamoto S. et al., *Mol. Psychiatry*; 10(1), 79-104, 2005).

Дофаминергические рецепторы D₃ расположены в лимбической коре, и, таким образом, преимущественная блокада этих рецепторов обеспечивает местную избирательную андидофаминергическую активность. Это приводит к повышению эффективности снижения позитивных симптомов шизофрении, без блокады экстрапирамидной системы и, следовательно, уменьшает риск основного побочного эффекта, такого как синдром псевдопаркинсонизма. Кроме того, несколько доклинических данных свидетельствуют о том, что антагонизм в отношении рецептора дофамина D₃ более эффективен в отношении снижения негативных симптомов шизофрении и улучшает рабочую память.

Серотонинергические нейроны взаимодействуют с дофаминергическими нейронами. Антагонистическая активность антипсихотических лекарственных средств против серотонинергических рецепторов типа 5-HT_{2A} может стимулировать высвобождение дофамина в экстрапирамидной, тубероинфундибулярной системе и в префронтальной коре, но не в лимбической системе, что может смягчить нежелательные экстрапирамидные симптомы и гиперпролактинемия, вызванных блокадой рецепторов D₂, и привести к увеличению эффективности лекарственного средства в отношении некоторых негативных симптомов шизофрении, не вызывая увеличения позитивных симптомов. Считается, что высокое сродство к рецепторам 5-HT_{2A}, которое выше, чем к рецепторам D₂, является одной из причин атипичности антипсихотических лекарственных средств второго поколения. Эффекты, аналогичные эффектам, которые возникают при блокаде рецептора 5-HT_{2A}, достигаются благодаря стимуляции типа рецепторов серотонина 5-HT_{1A} (арипипразол, zipразидон). Полагают, что стимуляция рецепторов 5-HT_{1A} связана с антипсихотическим эффектом в сочетании с блокадой рецепторов D₂, особенно в профиле безопасности лекарственного средства, а также является полезной при агрессивном поведении и для когнитивных симптомах шизофрении (Kim D. et al., *Neurotherapeutics*, 6(1), 78-85, 2009).

Серотонинергические рецепторы типа 5-HT₆ локализованы исключительно в центральной нервной системе (ЦНС). Локализация рецепторов 5-HT₆ как в лимбической, так и в областях коры головного мозга и относительно сильное сродство и антагонистическая активность некоторых антипсихотических лекарственных средств (клозапин, оланзапин, сертиндол) и антидепрессантов (миансерин, amitриптилин) в отношении рецепторов 5-HT₆ предполагает возможную роль в патофизиологии и лечении нарушений ЦНС. Последние данные в литературе, показывают, что блокада рецепторов 5-HT₆ может быть связана с прокогнитивным эффектом, обусловленным увеличением холинергической передачи, с антидепрессивной активностью, обусловленной повышением норадренергической и дофаминергической передачи, а также с анксиолитическим эффектом. Очевидно, что рецептор 5-HT₆ стал крайне интересной молекулярной мишенью, и антагонисты этого рецептора могут служить возможными лекарственными средствами для лечения расстройств, которые характеризуются когнитивными нарушениями, такими как болезнь Альцгеймера, шизофрения, депрессия, тревожное расстройство (Liu K., Robichaud A., *Drug Development Research* 70,145-168, 2009; Wesolowska, A.; Nikiforuk, A., *Neuropharmacology* 52(5), 1274-83). Кроме того, было показано, что антагонисты рецепторов 5-HT₆ активно снижают прием пищи и вес тела благодаря клинически одобренному механизму, который связан с повышением сытости. Таким образом, несколько соединений с антагонистической активностью в отношении рецептора 5-HT₆ в настоящее время клинически оценивают для лечения ожирения (Heal D. et al., *Pharmacology therapeutics*, 117(2), 207-231, 2008).

Интенсивные исследования, проводимые с 1993 г., указывают на то, что серотонинергические рецепторы 5-HT₇ могут играть определенную роль при контроле циркадных ритмов, сна, терморегуляции, когнитивных процессов, боли и мигрени, а также возбудимости нейронов. Сильное сродство и антагонистическая активность некоторых антипсихотических лекарственных средств и антидепрессантов в отношении 5-HT₇ свидетельствуют о возможной роли этих рецепторов в патофизиологии большого числа нервно-психических расстройств. Учитывая данные о поведенческих реакциях, представленные в литературе, было установлено, что селективные антагонисты рецепторов 5-HT₇ обладают антидепрессантной и анксиолитической активностью у крыс и мышей (Wesolowska A. et al., *Neuropharmacology* 51, 578-586, 2006). Используя модели антипсихотической активности на мышах, Galici et al. показали, что селективный антагонист в отношении рецептора 5-HT₇ SB-269970 также может вызвать антипсихотически-подобные эффекты (Galici R. et al., *Behav. Pharmacol.*; 19(2), 153-9, 2008).

Серотонинергические рецепторы 5-HT_{2C} и гистаминергические рецепторы H₁, локализованные в гипоталамусе, играют важную роль в регуляции приема пищи. Блокада обоих типов этих рецепторов, вызываемая антипсихотическими лекарственными средствами, наиболее тесно связана с повышенным риском увеличения веса и возникновением диабета. С другой стороны, блокада рецепторов 5-HT_{2C}, главным образом локализованных в областях коры и в гиппокампе, стриатуме, перегордах ядер, таламусе и ядрах среднего мозга, может вызывать благоприятные антидепрессивные и прокогнитивные эффекты. В субстанции nigra рецепторы 5-HT_{2C} локализируются вместе с ГАМК, что указывает на то, что

они обеспечивают опосредованный контроль над дофаминергической передачей. Следовательно, блокада рецепторов 5-HT_{2C}, вместе с рецепторами 5-HT_{2A}, будет усиливать тонизирующий ингибирующий контроль дофаминергических показателей, опосредованный рецепторами D₂, вместе с защитным эффектом против экстрапирамидных симптомов (Kim D. et al., *Neurotherapeutics*, 6(1), 78-85, 2009). Блокада гистаминергического рецептора H₁, вызываемая антипсихотическими лекарственными средствами, может быть причиной седативного эффекта, который является клинически эффективным для контроля над возбуждением, сопровождающим острую фазу психоза. По-видимому, одновременное уменьшение сродства новой молекулы в отношении обоих типов этих рецепторов может быть составной частью, которая препятствует избыточной массе тела. Тем не менее, полное исчезновение сродства к этим рецепторам может не быть необходимым в силу определенных преимуществ блокады рецепторов 5-HT_{2C} и H₁.

Блокада адренергических рецепторов альфа₁, несмотря на возможные периферические побочные эффекты, связанные с гипотонией, может вызвать некоторые полезные эффекты в центральной нервной системе, в том числе снижение риска экстрапирамидных побочных эффектов, вызванных антипсихотическими лекарственными средствами. Этот эффект может быть связан с взаимодействием норадренергических и серотонинергических нейронов (Horacek J. et al., *CNS Drugs*, 20(5), 389-409, 2006).

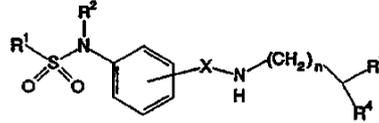
В виду важной роли холинергической системы в когнитивных процессах исследования, проводимые в настоящее время, сосредоточены на веществах, которые могут непосредственно или косвенно усиливать активность холинергической системы. К ним относятся вещества, которые являются агонистами выбранных подтипов никотиновых или мускариновых рецепторов и антагонисты рецептора 5-HT₆. С другой стороны, возможные прокогнитивные эффекты, вызываемые взаимодействием с указанными выше рецепторами, могут быть замаскированы холинолитической активностью. Таким образом, в области интересов находятся вещества, лишённые антагонистических свойств в отношении холинергических рецепторов. Кроме того, такой подход позволяет исключить большое число нежелательных периферических вегетативных эффектов, таких как запоры, сухость во рту или тахикардия (Miyamoto S. et al., *Mol. Psychiatry*; 10(1), 79-104, 2005). Кроме того, было обнаружено, что мускариновые рецепторы M₃ участвуют в контроле секреции инсулина, а их активация также стимулирует поджелудочную железу в отношении секреции инсулина. Следовательно, следует ожидать, что блокада рецепторов M₃ может быть нежелательна с точки зрения риска развития диабета типа II у пациентов, получавших антипсихотические лекарственные средства второго поколения (например, оланзапин, клозапин, кветиапин). Недавние исследования сфокусированы на веществах, лишённых этого нежелательного эффекта (Silvestre J.S., Prous J., *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*; 27(5), 289-304, 2005).

Другими серьёзными побочными эффектами, вызываемыми антипсихотическими лекарственными средствами, например сертиндолом, zipразидоном, являются сердечные аритмии, связанные с задержкой реполяризации кардиомиоцитов. Это состояние возникает на электрокардиограмме (ЭКГ) в виде длительного скорректированного интервала QT (QTc), что чаще всего вызвано веществами, которые блокируют калиевые каналы hERG. Для того, чтобы предотвратить попадание лекарственных средств с проаритмической активностью на стадии испытаний, на ранних стадиях исследований новые вещества проверяют *in vitro* на способность блокировать кальциевые каналы hERG, используя электрофизиологические методы (Recanatini M. et al., *Med. Res. Rev.*, 25(2), 133-66, 2005).

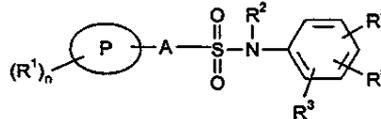
Несмотря на успехи, которые были сделаны в разработке антидепрессантов, по-прежнему сохраняется неудовлетворенная клиническая потребность в отношении эффективности и побочных эффектов. Эти потребности изменяются от эффективности при лечении резистентных больных (около 30%) для наступления улучшения до сокращения побочных эффектов, таких как сексуальная дисфункция, желудочно-кишечные побочные эффекты, седативный эффект, увеличение веса. Существует несколько подходов для улучшения существующих в настоящее время фармакологических средств модуляции нейротрансдачи биогенных аминов путем комбинирования либо механизмов, либо альтернативных селективных стимулирующих/блокирующих подтипов рецепторов, которые вызывают улучшенную эффективность или дают меньше побочных эффектов. Одним из таких подходов является комбинированная терапия, которая сохраняет преимущества, связанные с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (SSRI) (блокаторы транспортера серотонина), но при этом либо улучшает эффективность, либо уменьшает побочные эффекты, добавляя дополнительный механизм, предусматривающий блокаду рецепторов 5-HT_{2A} или 5-HT_{2C} (Millan M., *Neurotherapeutics*, 6(1), 53-77, 2009). Антагонисты рецептора 5-HT_{2A}, вводимые самостоятельно, могут давать антидепрессивную активность, а при введении их вместе с SSRI также повышать свои антидепрессивные эффекты. Механизм такого взаимодействия может быть дополнительно усилен на внеклеточном уровне серотонина, образующемся при введении SSRI вместе с антагонистами 5-HT_{2A}. Кроме того, блокада рецепторов 5-HT_{2A} является частью фармакологического профиля антидепрессантов, таких как миансерин и мirtазапин. Пресинаптические рецепторы 5-HT_{1A} связаны с риском депрессивного поведения, и их блокада усиливает эффекты SSRI. Постсинаптические рецепторы 5-HT_{1A} необходимы для развития антидепрессивного действия агонистов рецептора 5-HT_{1A} и, возможно, SSRI. Таким образом, частичный агонизм рецепторов 5-HT_{1A} является предпочтительной особенностью новых молекул, и еще лучше, что этот механизм возникает в одобренном анксиолитике буспироне и антидепрессанте/анксиолитике тандоспироне.

Хотя внедрение новых психотропных препаратов (в том числе нейролептиков, антидепрессантов, бензодиазепинов, ингибиторов ацетилхолинэстеразы) с 50-х годов XX в. было безусловным прорывом, терапия нейropsychиатрических расстройств еще далека от удовлетворительной как из-за ограниченной эффективности, так и из-за широкого спектра побочных эффектов, вызываемых существующими лекарственными средствами. Эти недостатки являются задачей современной фармакотерапии, и продолжают-ся попытки поиска новых, более эффективных психотропных препаратов.

В документе WO96/40100 были описаны производные арилсульфонамида, действующие в качестве ингибиторов фактора Ха, которые являются эффективными для лечения артериальных и венозных тромбоземблических окклюзионных заболеваний, воспаления, рака и нейродегенеративных заболеваний.

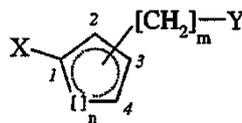


В документе WO98/27081 описаны сульфонамиды следующей общей формулы:

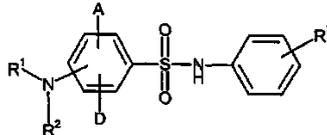


Вышеуказанные соединения обладают антагонистической активностью в отношении рецепторов 5-НТ6 и могут быть эффективны для лечения заболеваний ЦНС, таких как тревожность, депрессия, эпилепсия, болезнь Альцгеймера и тому подобное.

В документе WO02/44126 описана широкая группа соединений со сродством в отношении белков СуР и, кроме того, с потенциальной активностью для лечения неврологических заболеваний:

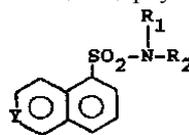


В документе DE10053794 описаны сульфонамидные производные следующей формулы:

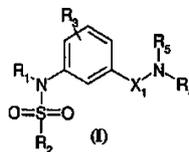


Вышеуказанные соединения обнаруживают антагонистическую активность в отношении рецепторов 5-НТ6 и могут иметь потенциальную эффективность для лечения заболеваний ЦНС.

В документе GB2228933A описаны соединения, которые, кроме того, обладают релаксирующей активностью в отношении гладких мышц сосудов и, таким образом, потенциально могут использоваться в качестве вазодилататоров или средств, улучшающих циркуляцию головного мозга.

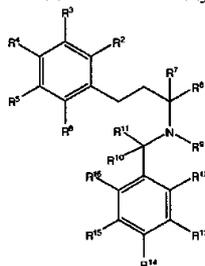


В документе WO2010/023448 описаны третичные сульфонамидные производные следующей общей формулы:



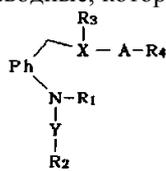
Вышеуказанные соединения действуют как ингибиторы калиевых каналов и могут использоваться для лечения аутоиммунных заболеваний, хронических воспалительных заболеваний и метаболических заболеваний.

В документе WO2010/118055 описаны соединения следующей общей формулы:

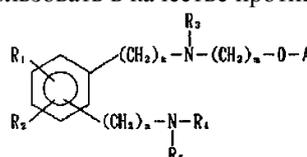


которые могут использоваться для ингибирования, лечения и улучшения состояния при когнитивных нарушениях и/или болезни Альцгеймера.

В документе JP6072979 (общая формула S1) и в документе JP6107614 (общая формула S2) описаны сульфонамидные производные, которые можно использовать в качестве противоязвенных средств:

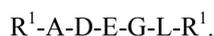


(S1)

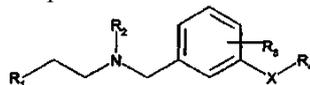


(S2).

В документе DE19837638 и DE19740785 описана очень широкая группа соединений (общая формула изображена ниже), которые могут использоваться для лечения, кроме прочего, нейродегенеративных заболеваний, ишемии головного мозга, инфекций, аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний:

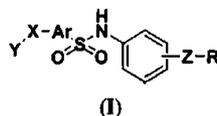


В документе WO02/078693 описаны арилэтилбензиламины следующей общей формулы:



Вышеуказанные соединения обладают высокой аффинностью в отношении рецепторов 5-HT6 и, таким образом, могут использоваться для лечения заболеваний ЦНС.

В документе CN101817767A описаны соединения следующей общей формулы, которые могут использоваться для лечения заболеваний, опосредованных рецептором GPR40, таких как диабет или рак молочной железы:



(I)

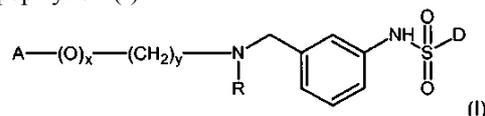
Ни в одной из вышеуказанных публикаций не описана конкретная группа соединений - сульфонамидные производные бензиламина, которые описаны в настоящем изобретении.

Задача изобретения

Задачей настоящего изобретения являются новые соединения, потенциально эффективные для лечения заболеваний центральной нервной системы. Еще одной задачей изобретения являются новые соединения, которые могут использоваться для лечения заболеваний центральной нервной системы, имеющие высокую эффективность по сравнению с используемыми в настоящее время лекарственными средствами. Еще одной задачей настоящего изобретения являются новые соединения, которые могут использоваться для лечения заболеваний центральной нервной системы, которые могут обеспечивать снижение или минимизацию неблагоприятных воздействий, связанных с используемыми в настоящее время терапевтическими средствами.

Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новым сульфонамидным производным бензиламина со структурой, представленной общей формулой (I)



(I)

где А представляет собой

фенил, незамещенный или замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома галогена, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-алкилокси, OH и фенила; или

9- или 10-членную бициклическую группу, присоединенную к -(O)_x-(CH₂)_y- через один из ее ароматических атомов углерода, состоящую из бензольного кольца, конденсированного с

5-членным гетероароматическим кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома, независимо выбран-

ных из группы, состоящей из N и O, где если такое гетероароматическое кольцо содержит 2 гетероатома, то по меньшей мере один представляет собой N, и где такая бициклическая группа незамещена или замещена атомом галогена; или

5- или 6-членным неароматическим гетероциклическим кольцом, имеющим 1 или 2 атома O, где гетероциклическое кольцо незамещено или замещено одним или несколькими C₁-C₃-алкилами;

D представляет собой группу, выбранную из

фенила, незамещенного или замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₄-алкила, C₁-C₃-алкилокси, галоген-C₁-C₃-алкила, галоген-C₁-C₃-алкилокси, атома галогена, -CN и фенила;

нафтила, незамещенного или замещенного одним атомом галогена;

тиофена, незамещенного или замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₃-алкила, атома галогена, 5-членного гетероароматического кольца, имеющего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, где если такое гетероароматическое кольцо содержит 2 гетероатома, то по меньшей мере один представляет собой N;

бициклической группы, состоящей из имидазольного кольца, конденсированного с 5-членным неароматическим карбоциклическим кольцом, связанной с сульфонамидной группой через один из его ароматических атомов углерода;

бициклической группы, состоящей из бензольного кольца, конденсированного с 5-членным гетероароматическим кольцом, имеющим 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S, где если такое гетероароматическое кольцо содержит 2 гетероатома, то по меньшей мере один представляет собой N, и где бициклическая группа незамещена или замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₃-алкила и атома галогена, и связанной с сульфонамидной группой через один из его ароматических атомов углерода; и

бициклической группы, состоящей из бензольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным неароматическим гетероциклическим кольцом, имеющим 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N и O, незамещенным или замещенным одним =O, и связанной с сульфонамидной группой через один из атомов углерода бензольного кольца;

R представляет собой H или -CH₃;

x равен 0 или 1;

y равен 2 или 3,

и к его фармацевтически приемлемым солям и сольватам,

при условии, что

если x равен 0, а y равен 2, то D представляет собой нафтил, незамещенный или замещенный одним атомом галогена, и

если R представляет собой -CH₃, то A не является незамещенным или замещенным фенилом.

Одна из групп соединений по настоящему изобретению представляет собой соединения формулы (I), где A представляет собой фенил, незамещенный или замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома галогена, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-алкилокси, OH и фенила.

Еще одна группа соединений по настоящему изобретению представляет собой соединения формулы (I), где A представляет собой 9- или 10-членную бициклическую группу, присоединенную к -(O)_x-(CH₂)_y- через один из ее ароматических атомов углерода, состоящую из бензольного кольца, конденсированного с

5-членным гетероароматическим кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N и O, где если такое гетероароматическое кольцо содержит 2 гетероатома, то по меньшей мере один представляет собой N, и где такая бициклическая группа незамещена или замещена атомом галогена; или

5- или 6-членным неароматическим гетероциклическим кольцом, имеющим 1 или 2 атома O, где гетероциклическое кольцо незамещено или замещено одним или несколькими C₁-C₃-алкилами.

Еще одна группа представляет собой соединения формулы (I), где A представляет собой 9- или 10-членную бициклическую группу, присоединенную к -(O)_x-(CH₂)_y- через один из ее ароматических атомов углерода, состоящую из бензольного кольца, конденсированного с 5-членным гетероароматическим кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N и O, где если такое гетероароматическое кольцо содержит 2 гетероатома, то по меньшей мере один представляет собой N, и где такая бициклическая группа незамещена или замещена атомом галогена. Предпочтительно A в этой группе представляет собой 1H-индол, в частности 1H-индол-4-ил, 1,2-бензоксазол, в частности 1,2-бензоксазол-3-ил, предпочтительно замещенный атом галогена, такой как 6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил.

В еще одной группе соединений формулы (I) по настоящему изобретению A представляет собой 9- или 10-членную бициклическую группу, присоединенную к -(O)_x-(CH₂)_y- через один из ее ароматических атомов углерода, состоящую из бензольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным неароматическим гетероциклическим кольцом, имеющим 1 или 2 атома O, где гетероциклическое кольцо незамещено или замещено одним или несколькими C₁-C₃-алкилами. Предпочтительно A представляет собой в

этой группе 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксанил, в частности 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-5-ил или 2,3-дигидро-1-бензофуранил, предпочтительно замещенный C₁-C₃-алкил, в частности 2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил (также известный как 2,2-диметил-3H-бензофуран-7-ил).

В еще одной группе соединений формулы (I) по настоящему изобретению D представляет собой фенил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₄-алкила, C₁-C₃-алкилокси, галоген-C₁-C₃-алкила, галоген-C₁-C₃-алкилокси, атома галогена, -CN и фенила. Предпочтительно D в этой группе соединений представляет собой фенил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₄-алкила, C₁-C₃-алкилокси, галоген-C₁-C₃-алкила, галоген-C₁-C₃-алкилокси и атома галогена. В частности, D в этой группе представляет собой фенил, метилфенил, предпочтительно 3-метилфенил, пропилфенил, предпочтительно 4-пропилфенил, метоксифенил, предпочтительно 3-метоксифенил, трифторметоксифенил, предпочтительно 4-трифторметоксифенил, моногалогенфенил, предпочтительно 4-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-бромфенил или 4-йодфенил, или дигалогенфенил, предпочтительно 3-хлор-4-фторфенил.

Дополнительная группа представляет собой соединения формулы (I), где D представляет собой нафтил, незамещенный или замещенный одним атомом галогена. Предпочтительно в этой группе D представляет собой незамещенный нафтил. Нафтил может быть связан с атомом серы сульфонамидной группы в положении 1 (альфа) или 2 (бета) нафтильного кольца.

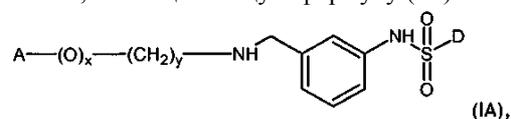
Еще одна группа соединений по настоящему изобретению представляет собой соединения формулы (I), где D представляет собой тиофен, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₃-алкила, атома галогена и 5-членного гетероароматического кольца, имеющего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, где если такое гетероароматическое кольцо содержит 2 гетероатома, то по меньшей мере один представляет собой N. Предпочтительно D в этой группе представляет собой незамещенный тиофен. Более предпочтительно D в этой группе представляет собой тиен-2-ил или тиен-3-ил, в частности тиен-3-ил.

В еще одной группе соединений формулы (I) по изобретению D представляет собой бициклическую группу, состоящую из имидазольного кольца, конденсированного с 5-членным неароматическим карбоциклическим кольцом, связанную с сульфонамидной группой через один из его ароматических атомов углерода. Предпочтительно в этой группе соединений D представляет собой 6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-3-ил.

Еще одна группа соединений по настоящему изобретению представляет собой соединения формулы (I), где D представляет собой бициклическую группу, состоящую из бензольного кольца, конденсированного с 5-членным гетероароматическим кольцом, имеющим 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S, где если такое гетероароматическое кольцо содержит 2 гетероатома, то по меньшей мере один представляет собой N, и где бициклическая группа незамещена или замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₃-алкила и атома галогена, и связанную с сульфонамидной группой через один из его ароматических атомов углерода. Предпочтительно D в этой группе соединений представляет собой бициклическую группу, состоящую из бензольного кольца, конденсированного с 5-членным гетероароматическим кольцом, имеющим 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N и S, незамещенных или замещенных одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₃-алкила и атома галогена. Более предпочтительно D в этой группе представляет собой 1-метилиндол-4-ил, 1-метилиндол-5-ил, бензотиофенил, в частности бензотиофен-3-ил, 5-фтор-3-метилбензотиофен-2-ил, 5-хлор-3-метилбензотиофен-2-ил или 1,3-бензоксазол-5-ил.

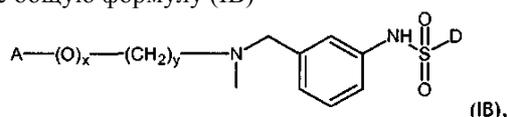
В еще одной группе соединений формулы (I) D представляет собой бициклическую группу, состоящую из бензольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным неароматическим гетероциклическим кольцом, имеющим 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N и O, незамещенными или замещенными одним =O, и связанную с сульфонамидной группой через один атом углерода бензольного кольца. Предпочтительно D в этой группе соединений представляет собой незамещенную бициклическую группу, состоящую из бензольного кольца, конденсированного с 5-членным неароматическим гетероциклическим кольцом, имеющим 2 атома O, связанную с сульфонамидной группой через один атом углерода бензольного кольца. Предпочтительно D в этой группе соединений представляет собой 1,3-бензодиоксол-5-ил.

Конкретная группа соединений по настоящему изобретению представляет собой соединения формулы (I), где R представляет собой H, имеющие общую формулу (IA)



где A, D и x, y имеют те же значения, как определено выше для формулы (I).

Еще одна конкретная группа соединений формулы (I) представляет собой соединения, где R представляет собой $-\text{CH}_3$, имеющие общую формулу (IB)



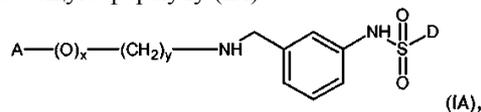
где A, D и x, y имеют те же значения, как определено выше для формулы (I).

Еще одна группа соединений представляет собой соединения формулы (I) по изобретению, где x равен 1, а y равен 2 или x равен 0, а y равен 3. Соединения, содержащие пропильный ($x=0$ и $y=3$) или оксиэтильный ($x=1$ и $y=2$) разделитель, обладают исключительно высокой активностью в том, что они не только высокоэффективно связываются с рецепторами 5-HT₆, но также высокоэффективно связываются с рецепторами D₂, D₃, 5-HT_{2A} и 5-HT₇ (средняя аффинность). Это не касается соединений с этильным разделителем ($x=0$ и $y=2$), которые имеют относительно высокую аффинность в отношении рецепторов 5-HT₆. Такое отличие вызвано требуемым (оптимальным) расстоянием между основным атомом азота и арильной группой, которое достигается в случае разделителя из 3-х единиц, но не достигается в случае разделителя из 2 единиц.

В одном из вариантов соединений формул (I), (IA) и (IB) по изобретению x равен 1, а y равен 2. Другая группа соединений по изобретению представляет собой соединения формулы (IA), где x равен 1, а y равен 2.

В еще одном варианте соединений формул (I), (IA) и (IB) x равен 0, а y равен 3. Другая группа соединений по изобретению представляет собой соединения формулы (IB), где x равен 0 и y равен 3.

Одна из групп соединений по изобретению представляет собой соединения формулы (I), где R представляет собой H, имеющие общую формулу (IA)



где A, D и x, y имеют те же значения, как определено выше для формулы (I).

В конкретном варианте соединений формулы (IA) группа A представляет собой фенил, незамещенный или замещенный одним C_1 - C_3 -алкилокси. Предпочтительно в этом варианте A представляет собой фенил или метоксифенил, в частности 3-метоксифенил.

В другом варианте соединений формулы (IA) группа A предпочтительно представляет собой 9- или 10-членную бициклическую группу, присоединенную к $-(\text{O})_x-(\text{CH}_2)_y-$ через один из ее ароматических атомов углерода, состоящую из бензольного кольца, конденсированного с

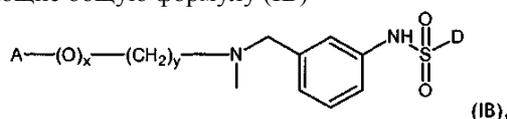
5-членным гетероароматическим кольцом, содержащим один атом N, где такая бициклическая группа является незамещенной; или

6-членным неароматическим гетероциклическим кольцом, имеющим 2 атома O, где гетероциклическое кольцо является незамещенным.

В вышеуказанном варианте группа A предпочтительно выбрана из группы, состоящей из индолила, в частности 1H-индол-4-ила и 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинила, в частности 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ила.

Другая группа соединений по изобретению представляет собой соединения формулы (IA), где x равен 1, а y равен 2.

Еще одна группа соединений по изобретению представляет собой соединения формулы (I), где R представляет собой $-\text{CH}_3$, имеющие общую формулу (IB)



где A, D и x, y имеют те же значения, как определено выше для формулы (I).

В конкретных вариантах соединений формулы (IB) группа A представляет собой 9-членную бициклическую группу, связанную с $-(\text{O})_x-(\text{CH}_2)_y-$ через один из ее ароматических атомов углерода, состоящую из бензольного кольца, конденсированного с 5-членным гетероароматическим кольцом, содержащим два гетероатома, независимо выбранные из группы, состоящей из N и O, где такая бициклическая группа представляет собой замещенный атом галогена. Предпочтительно A в этом варианте представляет собой 6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил.

Другой вариант соединений по изобретению представляет собой соединения формулы (IB), где x равен 0, а y равен 3.

Как было указано, при условии, если x равен 0, а y равен 2, то D всегда является нафтилом. Таким образом, вариант соединений по изобретению представляет собой соединения формулы (I), где x равен 0, y равен 2, и D представляет собой нафтил, незамещенный или замещенный одним атомом галогена. Еще один вариант соединений по изобретению представляет собой соединения формулы (IA), где x равен 0, y

равен 2, и D представляет собой нафтил. Еще один вариант соединений по изобретению представляет собой соединения формулы (IV), где x равен 0, y равен 2, и D представляет собой нафтил. В вышеуказанных вариантах нафтил является предпочтительно незамещенным.

Могут быть указаны следующие конкретные соединения формулы (IA) по изобретению:

1. N-[3-[(фенилэтиламино)метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
2. N-[3-[(2-феноксиэтиламино)метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
3. N-[3-[(3-фенилпропиламино)метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
4. N-[3-[[2-(3-фторфенокси)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
5. N-[3-[[3-(3-фторфенокси)пропиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
6. N-[3-[[2-(3-хлорфенил)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
7. N-[3-[[2-(3-хлорфенокси)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
8. N-[3-[[2-(3-метилфенил)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
9. N-[3-[[2-(2-метоксифенил)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
10. N-[3-[[2-(2-метоксифенокси)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
11. N-[3-[[2-(3-метоксифенил)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
12. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-4-пропилбензолсульфонамид,
13. N-[3-[[2-(3-метоксифенокси)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
14. N-[3-[[2-(4-метоксифенил)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
15. N-[3-[[2-(4-метоксифенокси)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
16. N-[3-[[3-(4-метоксифенил)пропиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
17. N-[3-[[2-(3-гидроксифенил)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,

18. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино] метил] фенил] бензолсульфонамид,
19. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино] метил] фенил]-3-фторбензолсульфонамид,
20. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино] метил] фенил]-4-фторбензолсульфонамид,
21. 4-хлор-N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино] метил] фенил] бензолсульфонамид,
22. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино] метил] фенил]-4-йодбензолсульфонамид,
23. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино] метил] фенил]-3-метилбензолсульфонамид,
24. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино] метил] фенил]-3-(трифторметил) бензолсульфонамид,
25. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино] метил] фенил]-3-метоксибензолсульфонамид,
26. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино] метил] фенил]-4-метоксибензолсульфонамид,
27. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино] метил] фенил]-4-(трифторметокси) бензолсульфонамид,
28. 3-циано-N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино] метил] фенил] бензолсульфонамид,
29. 4-циано-N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино] метил] фенил] бензолсульфонамид,
30. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино] метил] фенил]-4-фенилбензолсульфонамид,
31. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино] метил] фенил] тиофен-2-сульфонамид,
32. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино] метил] фенил] тиофен-3-сульфонамид,
33. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино] метил] фенил]-2,5-диметилтиофен-3-сульфонамид,
34. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино] метил] фенил]-5-изоксазол-5-илтиофен-2-сульфонамид,

35. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино]метил]фенил]нафталин-1-сульфонамид,
36. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
37. 6-хлор-N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
38. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино]метил]фенил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид,
39. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино]метил]фенил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-3-сульфонамид,
40. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино]метил]фенил]-1-метилиндол-4-сульфонамид,
41. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино]метил]фенил]-1-метилиндол-5-сульфонамид,
42. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино]метил]фенил]бензофуран-2-сульфонамид,
43. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино]метил]фенил]бензотиофен-3-сульфонамид,
44. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино]метил]фенил]-5-фтор-3-метилбензотиофен-2-сульфонамид,
45. 3-хлор-N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этиламино]метил]фенил]-4-фторбензолсульфонамид,
46. N-[3-[[2-[(2,2-диметил-3H-бензофуран-7-ил)окси]этиламино]метил]фенил]-3-метилбензолсульфонамид,
47. N-[3-[[2-[(2,2-диметил-3H-бензофуран-7-ил)окси]этиламино]метил]фенил]нафталин-1-сульфонамид,
48. N-[3-[[2-[(2,2-диметил-3H-бензофуран-7-ил)окси]этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
49. N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси) этиламино]метил]фенил]-3-метилбензолсульфонамид,
50. N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси) этиламино]метил]фенил]-4-фенилбензолсульфонамид,
51. N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси) этиламино]метил]фенил]нафталин-1-сульфонамид,

52. N-[3-[2-(1H-индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
53. N-[3-[3-(5-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропиламино]метил]фенил]-3-метилбензолсульфонамид,
54. N-[3-[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропиламино]метил]фенил]нафталин-1-сульфонамид,
55. N-[3-[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
56. N-[3-[2-(3-метилфенокси)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
57. N-[3-[2-(3-гидроксифенокси)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
58. N-[3-[2-(1H-индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]-4-пропилбензолсульфонамид,
59. N-[3-[2-(1H-индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]тиофен-2-сульфонамид,
60. N-[3-[2-(1H-индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]тиофен-3-сульфонамид,
61. N-[3-[2-(1H-индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]-2,5-диметилтиофен-3-сульфонамид,
62. N-[3-[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-3,4-дифторбензолсульфонамид,
63. 3-хлор-N-[3-[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
64. 3,4-дихлор-N-[3-[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
65. 3-бром-N-[3-[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
66. 4-бром-N-[3-[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
67. N-[3-[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-4-метилбензолсульфонамид,
68. 4-трет-бутил-N-[3-[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
69. N-[3-[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-4-(трифторметил)бензолсульфонамид,

70. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксино-7-сульфонамид,
71. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-2-оксоиндолин-5-сульфонамид,
72. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-1,3-бензотиазол-4-сульфонамид,
73. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-1,3-бензотиазол-5-сульфонамид,
74. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]бензотиафен-2-сульфонамид,
75. 6-хлор-N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]бензотиафен-2-сульфонамид,
76. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-5-метилбензотиафен-2-сульфонамид,
77. 5-хлор-N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-3-метилбензотиафен-2-сульфонамид,
78. N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
79. 3-фтор-N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
80. 4-фтор-N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
81. 3,4-дифтор-N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
82. 3-хлор-N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
83. 4-хлор-N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
84. 3,4-дихлор-N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
85. 3-бром-N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
86. 4-бром-N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
87. N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]-4-

Йодбензолсульфонамид,

88. N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси) этиламино] метил] фенил]-4-метилбензолсульфонамид,

89. 4-трет-бутил-N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси) этиламино] метил] фенил] бензолсульфонамид,

90. N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси) этиламино] метил] фенил]-3-(трифторметил) бензолсульфонамид,

91. N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси) этиламино] метил] фенил]-4-(трифторметил) бензолсульфонамид,

92. N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси) этиламино] метил] фенил]-3-метоксибензолсульфонамид,

93. N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси) этиламино] метил] фенил]-4-метоксибензолсульфонамид,

94. N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси) этиламино] метил] фенил]-4-(трифторметокси) бензолсульфонамид,

95. 3-циано-N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси) этиламино] метил] фенил] бензолсульфонамид,

96. 4-циано-N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси) этиламино] метил] фенил] бензолсульфонамид,

97. N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси) этиламино] метил] фенил]-5-изоксазол-5-илтиофен-2-сульфонамид,

98. 6-хлор-N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси) этиламино] метил] фенил] нафталин-2-сульфонамид,

99. N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси) этиламино] метил] фенил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксино-7-сульфонамид,

100. N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси) этиламино] метил] фенил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид,

101. N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси) этиламино] метил] фенил]-2-оксоиндолин-5-сульфонамид,

102. N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси) этиламино] метил] фенил]-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-3-сульфонамид,

103. N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси) этиламино] метил] фенил]-1-метилиндол-4-сульфонамид,

104. N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси) этиламино] метил] фенил]-1-метилиндол-5-сульфонамид,

105. N-[3-[[2-(1H-индол-4-илокси) этиламино] метил] фенил]-

- 1,3-бензотиазол-4-сульфонамид,
106. N-[3-[2-(1H-индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]-
1,3-бензотиазол-5-сульфонамид,
107. N-[3-[2-(1H-индол-4-
илокси)этиламино]метил]фенил]бензофуран-2-сульфонамид,
108. N-[3-[2-(1H-индол-4-
илокси)этиламино]метил]фенил]бензотиафен-2-сульфонамид,
109. N-[3-[2-(1H-индол-4-
илокси)этиламино]метил]фенил]бензотиафен-3-сульфонамид,
110. 6-хлор-N-[3-[2-(1H-индол-4-
илокси)этиламино]метил]фенил]бензотиафен-2-сульфонамид,
111. N-[3-[2-(1H-индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]-5-
метилбензотиафен-2-сульфонамид,
112. 5-фтор-N-[3-[2-(1H-индол-4-
илокси)этиламино]метил]фенил]-2-метилбензотиафен-3-сульфонамид,
113. 5-хлор-N-[3-[2-(1H-индол-4-
илокси)этиламино]метил]фенил]-3-метилбензотиафен-2-сульфонамид,
114. 3-хлор-4-фтор-N-[3-[2-(1H-индол-4-
илокси)этиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
115. N-[3-[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-
ил)пропиламино]метил]фенил]тиофен-2-сульфонамид,
116. N-[3-[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-
ил)пропиламино]метил]фенил]тиофен-3-сульфонамид,
117. N-[3-[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-
ил)пропиламино]метил]фенил]-2,5-диметилтиофен-3-сульфонамид,
118. N-[3-[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-
ил)пропиламино]метил]фенил]-1H-индол-5-сульфонамид,
119. N-[3-[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-
ил)пропиламино]метил]фенил]бензотиафен-2-сульфонамид,
120. N-[3-[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-
ил)пропиламино]метил]фенил]бензотиафен-3-сульфонамид,
121. 6-хлор-N-[3-[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-
ил)пропиламино]метил]фенил]бензотиафен-2-сульфонамид,
122. N-[3-[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-
ил)пропиламино]метил]фенил]-5-метилбензотиафен-2-сульфонамид,
123. 5-фтор-N-[3-[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-

- ил) пропиламино]метил]фенил]-3-метилбензотиофен-2-сульфонамид,
124. N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
125. N-[3-[[2-(2,2-диметил-3Н-бензофуран-7-ил)окси]этилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
126. N-[3-[[2-(1Н-индол-4-илокси)этилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
127. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
128. 4-фтор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
129. 3,4-дифтор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
130. 3-хлор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
131. 4-хлор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
132. 3,4-дихлор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
133. 3-бром-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
134. 4-бром-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
135. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-4-Йодбензолсульфонамид,
136. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-3-метилбензолсульфонамид,
137. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-4-метилбензолсульфонамид,
138. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-4-пропилбензолсульфонамид,
139. 4-трет-бутил-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
140. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-3-(трифторметил)бензолсульфонамид,

141. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-4-(трифторметил)бензолсульфонамид,
142. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-3-метоксибензолсульфонамид,
143. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-4-метоксибензолсульфонамид,
144. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид,
145. 3-циано-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
146. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-4-фенилбензолсульфонамид,
147. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]тиофен-2-сульфонамид,
148. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]тиофен-3-сульфонамид,
149. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-2,5-диметилтиофен-3-сульфонамид,
150. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-5-изоксазол-5-илтиофен-2-сульфонамид,
151. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]нафталин-1-сульфонамид,
152. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
153. 6-хлор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
154. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксино-6-сульфонамид,
155. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид,
156. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-

- ил) пропилметиламино] метил] фенил]-2-оксоиндолин-5-сульфонамид,
 157. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил) пропилметиламино] метил] фенил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-сульфонамид,
 158. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил) пропилметиламино] метил] фенил]-1-метилиндол-4-сульфонамид,
 159. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил) пропилметиламино] метил] фенил]-1-метилиндол-5-сульфонамид,
 160. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил) пропилметиламино] метил] фенил]-1,3-бензотиазол-4-сульфонамид,
 161. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил) пропилметиламино] метил] фенил]-1,3-бензотиазол-5-сульфонамид,
 162. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил) пропилметиламино] метил] фенил] бензофуран-2-сульфонамид,
 163. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил) пропилметиламино] метил] фенил] бензотиофен-3-сульфонамид,
 164. 5-фтор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил) пропилметиламино] метил] фенил]-3-метилбензотиофен-2-сульфонамид,
 165. 5-хлор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил) пропилметиламино] метил] фенил]-3-метилбензотиофен-2-сульфонамид,
 166. 3-хлор-4-фтор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил) пропилметиламино] метил] фенил] бензолсульфонамид,
 167. 4-циано-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил) пропилметиламино] метил] фенил] бензолсульфонамид,
 168. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил) пропилметиламино] метил] фенил] бензотиофен-2-сульфонамид,
 169. 6-хлор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил) пропилметиламино] метил] фенил] бензотиофен-2-сульфонамид,
 170. N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил) пропилметиламино] метил] фенил]-5-метилбензотиофен-2-сульфонамид

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Сульфонамидные производные бензиламина вышеуказанной формулы (I) демонстрируют аффинность в отношении рецепторов, которые известны как терапевтические мишени для лечения расстройств ЦНС, таких как дофаминергический, в частности D2 и D3, серотонинергический, в частности 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₆, 5-HT₇, и адренергический, в частности α_{2C}, и которые имеют низкое сродство в отношении биологических мишеней, связанных с побочными эффектами, такими как калиевые каналы hERG, мускариновые рецепторы M₃, гистаминергические рецепторы H₁, адренергические рецепторы α₁ и серотонинергические рецепторы 5-HT_{2C}. Благодаря такому фармакологическому профилю соединения по настоящему изобретению могут использоваться в медицине в качестве лекарственных средств для лечения и/или профилактики расстройств центральной нервной системы, таких как шизофрения, шизоаффективные расстройства, шизофреноподобные нарушения, бредовые расстройства и другие психотические состояния, связанные и не связанные с приемом психоактивных веществ, аффективное биполярное нарушение, мания, депрессия, тревожные расстройства различной этиологии, реакции на стресс, нарушения сознания, кома, алкогольный делирий или делирий другой этиологии, агрессия, психомоторное возбуждение и другие поведенческие нарушения, нарушения сна различной этиологии, абстинентные синдромы различной этиологии, наркомания, болевые синдромы различной этиологии, интоксикация под действием психотических веществ, мозговые циркуляторные нарушения различной этиологии, психосоматические нарушения различной этиологии, конверсионные расстройства, диссоциированные расстройства, нарушения мочеиспускания, аутизм и другие расстройства развития, включая ноктурию, заикание,

тики, когнитивные расстройства различных типов, такие как болезнь Альцгеймера, психопатологические симптомы и неврологические заболевания в ходе других заболеваний центральной и периферических нервной системы.

Таким образом, объектом настоящего изобретения являются также соединения формулы (I), как определено выше, для применения в качестве лекарственного средства.

При лечении расстройств центральной нервной системы соединения формулы (I) могут вводиться в форме фармацевтической композиции или содержащего их препарата. Таким образом, объектом настоящего изобретения является также фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соединения формулы (I), как определено выше, в качестве активного вещества в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем(-ями) и/или эксципиентом(-ами).

Объектом настоящего изобретения являются соединения формулы (I), как определено выше, для лечения расстройств центральной нервной системы, в частности нарушений, как указано выше.

Объектом настоящего изобретения является также применение соединений формулы (I), как определено выше, для получения лекарственного средства для лечения расстройств центральной нервной системы, в частности нарушений, как указано выше.

Изобретение также относится к способу лечения расстройств центральной нервной системы у млекопитающих, включая человека, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения приведенной выше формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), как определено выше, в качестве активного вещества.

Термины, используемые в описании настоящего изобретения, имеют следующие значения.

Если не указано иное, термин "C₁-C₃-алкил" относится к насыщенной, линейной или разветвленной углеводородной группе, имеющей указанное число атомов углерода. Конкретные примеры групп, охватываемые этим термином, включают метил, этил, н-пропил, изопропил.

Термин "C₁-C₄-алкил" относится к насыщенной, линейной или разветвленной углеводородной группе, имеющей указанное число атомов углерода. Конкретные примеры групп, охватываемых этим термином, включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил и втор-бутил.

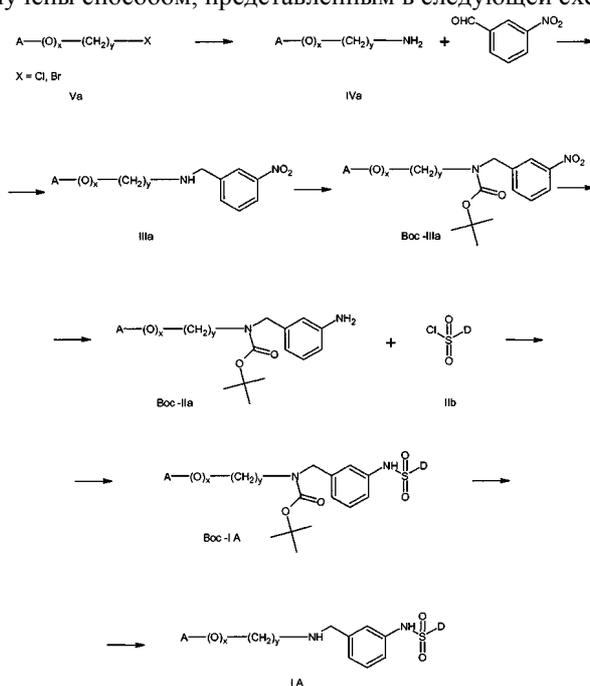
Термин "C₁-C₃-алкокси" относится к -O-C₁-C₃-алкильной группе, в которой C₁-C₃-алкил относится к насыщенной, линейной или разветвленной углеводородной группе, имеющей указанное число атомов углерода. Конкретные примеры групп, охватываемых этим термином, представляет собой метокси, этокси, н-пропокси и изопропокси.

Термин "атом галогена" относится к заместителю, выбранному из F, Cl, Br и I.

Термин "галоген-C₁-C₃-алкил" относится к насыщенной, линейной или разветвленной углеводородной группе, имеющей указанное число атомов углерода и в которой один атом углерода может быть замещен 1-3 атомами галогена, т.е. 1, 2 или 3 атомами галогена, в зависимости от числа атомов углерода, соединенных с ней. Атом галогена имеет значение, как определено выше. Особенно предпочтительным примером группы, охватываемой этим термином, является трифторметильная группа -CF₃.

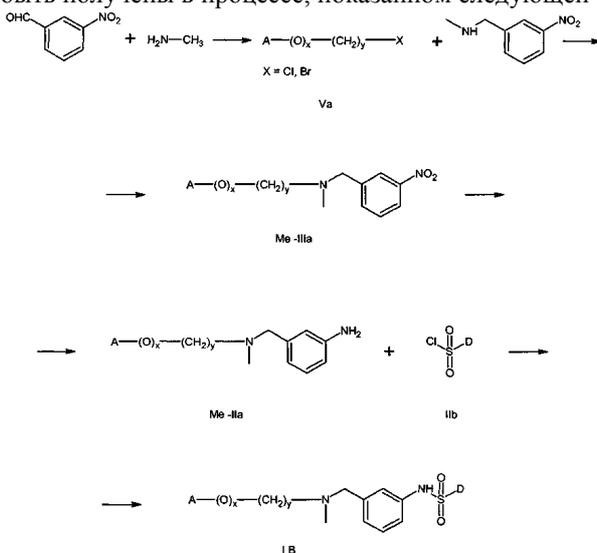
Термин "галоген-C₁-C₃-алкокси" относится к -O-C₁-C₃-галогеналкильной группе, в которой C₁-C₃-галогеналкил относится к насыщенной, линейной или разветвленной углеводородной группе, имеющей указанное число атомов углерода и в которой один атом углерода может быть замещен 1-3 атомами галогена, т.е. 1, 2 или 3 атомами галогена, в зависимости от числа атомов углерода, соединенных с ней. Атом галогена имеет значение, как определено выше. Особенно предпочтительным примером группы, охватываемой этим термином, является трифторметоксигруппа -O-CF₃. В зависимости от числа атомов углерода, которые связаны с атомами азота аминогруппы бензиламина, соединения формулы (I) могут быть получены с помощью одного из следующих способов.

Соединения формулы (I), где R представляет собой H, т.е. соединения, представленные общей формулой (Ia), могут быть получены способом, представленным в следующей схеме:



На первой стадии подходящее производное галогена (Va) преобразуют в первичный амин (IVa) в присутствии раствора аммиака. С амином (IVa) и 3-нитробензальдегидом затем проводят реакцию восстановительного аминирования в присутствии натрия триацетоксиборгидрида в качестве восстанавливающего агента, в растворителе, например в метиленхлориде. Следующая стадия состоит в защите аминогруппы нитропроизводного (IIIa), используя ди-трет-бутилдикарбонат в присутствии триэтиламина. Защищенное нитропроизводное (Boc-IIIa), полученное таким образом, подвергают восстановлению водородом в присутствии никеля Ренея в качестве катализатора с получением производного (Boc-IIa), с которым затем проводят реакцию с сульфонилхлоридом (IIb) в присутствии основания, например пиридина, с получением защищенного соединения (Boc-Ia). С производного (Boc-Ia) снимают защиту, используя трифторуксусную кислоту, в органическом растворителе, например в метиленхлориде, с получением соединения (Ia) по изобретению.

Соединения формулы (I), где R представляет собой метил, то есть соединения, представленные общей формулой (Ib), могут быть получены в процессе, показанном следующей схеме:



На первой стадии с 3-нитробензальдегидом и метиламином проводят реакцию восстановительного аминирования в присутствии боргидрида натрия в качестве восстановителя. Производное N-метилбензиламина, полученное таким образом, подвергают взаимодействию с производным галогена (Va) в присутствии основания, например карбонатом калия, с получением нитропроизводного (Me-IIIa). На следующей стадии нитрогруппу производного (Me-IIIa) восстанавливают, используя хлорид олова, с получением производного амина (Me-IIa), которое затем преобразуют в соединение по изобретению (Ib).

в реакции с сульфонилхлоридом (IIb) в присутствии основания, например пиридина.

Исходные соединения формулы (Va), (IIb) и 3-нитробензальдегид либо хорошо известны, либо коммерчески доступны, либо могут быть получены из коммерчески доступных исходных веществ, адаптируя и применяя известные способы.

Получение примеров соединений формулы (I) по настоящему изобретению и примеров промежуточных соединений (IVa), (IIIa), (Voc-IIIa), (Voc-IIa), (Voc-Ia), (Me-IIIa) и (Me-IIa) подробно описано в экспериментальной части.

Поскольку соединения формулы (I) имеют щелочной характер (содержат одну вторичную или третичную аминогруппу), то они могут образовывать соли добавления кислот.

Соли с кислотами могут быть фармацевтически приемлемыми, особенно если они предназначены в качестве активного ингредиента в фармацевтической композиции. Настоящее изобретение также относится к солям соединений формулы (I) с кислотой, отличной от фармацевтически приемлемой, которые могут использоваться, например, в качестве промежуточных соединений, подходящих для очистки соединений по изобретению. На практике часто желательнее выделить первое соединение из реакционной смеси в виде соли, которая может не быть фармацевтически приемлемой, для очистки соединения, а затем преобразовать соль в свободное основание, обрабатывая щелочным агентом, и для выделения и, обязательно, снова для преобразования в фармацевтически приемлемую соль.

Кислотно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими (минеральными) или органическими кислотами. В частности, могут быть указаны хлористо-водородная, бромисто-водородная, йодисто-водородная, фосфорная, серная, азотная, угольная, янтарная, малеиновая, муравьиная, уксусная, пропионовая, фумаровая, лимонная, винная, молочная, бензойная, салициловая, глутаминовая, аспарагиновая, п-толуолсульфоновая, бензолсульфоновая, метансульфоновая, этансульфоновая, нафталинсульфоновая, такая как 2-нафталинсульфоновая, палмовая, ксинафоевая или капроновая кислоты в качестве примеров кислот.

Соли добавления кислот могут быть получены простым способом путем реакции соединения формулы (I) с соответствующей неорганической или органической кислотой, в, по существу, эквимольном количестве по сравнению с соединением (I), необязательно в подходящем растворителе, таком как органический растворитель, с образованием соли, которая, как правило, выделена, например, путем кристаллизации и фильтрации. Например, соединения в форме свободного основания могут быть преобразованы в соответствующие гидрохлоридные соли путем взаимодействия соединения в растворе, например в метаноле, со стехиометрическим количеством соляной кислоты или раствором хлористоводородной кислоты в метаноле, этаноле или диэтиловом эфире, с последующим выпариванием растворителя(-ей).

Термин "расстройства центральной нервной системы" следует понимать как включающий расстройства, выбранные из шизофрении, шизоаффективных нарушений, шизофреноподобных нарушений, бредовых расстройств и других психотических состояний, связанных и не связанных с приемом психоактивных веществ, аффективного расстройства, биполярного нарушения, мании, депрессии, тревожных расстройств различной этиологии, реакций на стресс, нарушений сознания, комы, алкогольного делирия или делирия другой этиологии, агрессии, психомоторного возбуждения и других поведенческих нарушений, нарушений сна различной этиологии, абстинентных синдромов различной этиологии, наркомании, болевых синдромов различной этиологии, интоксикации под действием психотических веществ, мозговых циркуляторных нарушений различной этиологии, психосоматических нарушений различной этиологии, конверсионных расстройств, диссоциированных расстройств, нарушений мочеиспускания, аутизма и других расстройств развития, включая ноктурию, заикание, тики, когнитивные расстройства различных типов, такие как болезнь Альцгеймера, психопатологические симптомы и неврологические заболевания в процессе других заболеваний центральной и периферических нервной системы.

При лечении вышеуказанных расстройств соединения формулы (I) по настоящему изобретению можно вводить в виде химического соединения, но, как правило, их используют как фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, как определено выше, в качестве активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем(-ями) и/или эксципиентом(-ами).

При лечении вышеуказанных расстройств фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть доставлены любым способом введения, предпочтительно пероральным или парентеральным, и могут иметь форму препарата для применения в медицине, в зависимости от предполагаемого пути введения.

Композиции для перорального введения могут иметь форму твердых или жидких препаратов. Твердые препараты могут быть в форме, например, таблеток или капсул, полученных обычными способами, используя фармацевтически приемлемые неактивные ингредиенты, такие как связующие агенты (например, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, сахароза, карбоксиметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза или кислый фосфат кальция), смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, кроссповидон, кукурузный крахмал или крахмальный гликолят натрия); смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). Таблетки могут

быть покрыты способами, хорошо известными в данной области, обычными покрытиями, покрытиями с задерживающим/контролирующим высвобождением, или кишечнорастворимыми покрытиями. Жидкие препараты для перорального введения могут иметь форму, например, растворов, сиропов или суспензий, или могут быть получены из сухого продукта, подходящего для восстановления водой или другим подходящим носителем *ex tempore*. Такие жидкие препараты могут быть получены обычными способами вместе с фармацевтически приемлемыми неактивными ингредиентами, такими как суспендирующие агенты (например, сироп сорбита, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые жиры), эмульгаторы (например, лецитин или камедь акации), неводные компоненты матрицы (например, миндальное масло, сложные эфиры масла, этиловый спирт или фракционированные растительные масла) и консерванты (например, метил или пропил *p*-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота). Препараты также могут содержать подходящие системы буферизации, вкусовые и ароматические вещества, красители и подсластители.

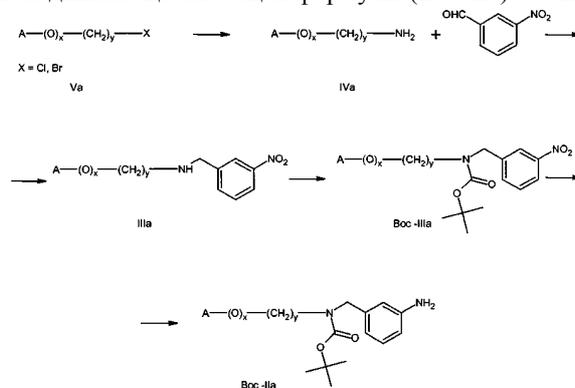
Препараты для перорального введения могут быть получены в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области, с получением активного соединения с контролируемым высвобождением.

Парентеральный путь введения включает внутримышечное введение и внутривенные инъекции и внутривенную непрерывную инфузию. Композиции для парентерального введения могут быть в форме дозированной единицы, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах с добавлением консерванта. Композиции могут быть в виде суспензии, растворов или эмульсий в масляных или водных средах, и могут содержать фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как суспендирующие агенты, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Альтернативно, активный ингредиент может быть в форме порошка для разведения *ex tempore* в подходящем носителе, например в стерильной апиrogenной воде.

Способ лечения, используя соединения по настоящему изобретению, основан на введении терапевтически эффективного количества соединения по изобретению, предпочтительно в виде фармацевтической композиции, индивиду, при необходимости такого лечения.

Предлагаемая доза соединений по изобретению находится в диапазоне от 1 до около 1000 мг в день, как однократная доза или как разделенные дозы. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что выбор дозы, необходимой для достижения желаемого биологического эффекта, зависит от нескольких факторов, таких как тип конкретного соединения, указания, пути введения, возраста и состояния пациента, и точная доза будет окончательно определена лечащим врачом.

Пример 1. Получение исходных веществ общей формулы (Voc-IIa) - общая методика.



а) Получение исходных веществ формулы (IVa).

Соответствующее галогенное производное (Va) (17 ммоль) растворяли в метаноле (200 мл). К раствору добавляли избыток NH_3 водн. (2×250 мл 25% раствора) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток. Затем метанол упаривали при пониженном давлении, и остаток разделяли между метиленхлоридом и 2н. водн. NaOH. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и после фильтрации осушающий агент убрали, органический слой упаривали досуха при пониженном давлении с получением продукта с чистотой выше 85% (UPLC/MS) с выходом в диапазоне 85-98%.

Исходные галогенные производные (Va)

(2-бромэтил) бензол (Va-1),

(2-бромэтокс) бензол (Va-2),

1-(2-бромэтокс)~3-фторбензол (Va-3),

- 1-(3-бромпропокси)-3-фторбензол (Va-4),
 1-(2-бромэтил)-3-хлорбензол (Va-5),
 1-(2-бромэтокси)-3-хлорбензол (Va-6),
 1-(2-бромэтил)-3-метилбензол (Va-7),
 1-(2-бромэтокси)-3-метилбензол (Va-8),
 1-(2-бромэтил)-2-метоксибензол (Va-9),
 1-(2-бромэтокси)-2-метоксибензол (Va-10),
 1-(2-бромэтил)-3-метоксибензол (Va-11),
 1-(2-бромэтокси)-3-метоксибензол (Va-12),
 1-(2-бромэтил)-4-метоксибензол (Va-13),
 1-(2-бромэтокси)-4-метоксибензол (Va-14),
 3-(2-бромэтил)фенол (Va-15),
 3-(2-бромэтокси)фенол (Va-16),
 5-(2-бромэтокси)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин (Va-18),
 7-(2-бромэтокси)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран (Va-19),
 4-(2-бромэтокси)-1*H*-индол (Va-20),
 3-(3-хлорпропил)-6-фтор-1,2-бензоксазол (Va-21),
 (3-бромпропил)бензол (Va-22),
 1-(3-бромпропил)-4-метоксибензол (Va-23).

В соответствии с приведенной выше общей методикой получали следующие соединения:

- 2-фенилэтиламин (IVa-1),
 2-феноксиэтиламин (IVa-2)
 2-(3-фторфенокси)этиламин (IVa-3),
 3-(3-фторфенокси)пропил-1-амин (IVa-4),
 2-(3-хлорфенил)этиламин (IVa-5),
 2-(3-хлорфенокси)этиламин (IVa-6),
 2-(3-метилфенил)этиламин (IVa-7),
 2-(3-метилфенокси)этиламин (IVa-8),
 2-(2-метоксифенил)этиламин (IVa-9),
 2-(2-метоксифенокси)этиламин (IVa-10),
 2-(3-метоксифенил)этиламин (IVa-11),
 2-(3-метоксифенокси)этиламин (IVa-12),
 2-(4-метоксифенил)этиламин (IVa-13),
 2-(4-метоксифенокси)этиламин (IVa-14),
 3-(2-аминоэтил)фенол (IVa-15),
 3-(2-аминоэтокси)фенол (IVa-16),
 2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламин (IVa-18),
 2-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)окси]этиламин (IVa-19),
 2-(1*H*-индол-4-илокси)этиламин (IVa-21),
 3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропил-1-амин (IVa-21),
 3-фенилпропиламин (IVa-22),
 2-(4-метоксифенил)пропиламин (IVa-23).

b) Получение исходных веществ формулы (IIIa).

В метилхлориде (200 мл) растворяли 3-нитробензальдегид (20 ммоль) и соответствующий амин (IVa) Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (37 ммоль), смесь перемешивали в течение 4 ч, затем ее выливали в смесь NaHCO₃ со льдом. После разделения, органический слой промывали насыщенным соевым раствором и водой, а затем сушили над сульфатом магния. После фильтрации осу-

шающий агент убирали, фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении с получением продукта с чистотой выше 90% (UPLC/MS). Выход: 75-84%.

В соответствие с приведенной выше общей методикой получали следующие соединения:

- N*- (3-нитробензил) -2-фенилэтиламин (IIIa-1),
- N*- (3-нитробензил) -2-феноксиэтиламин (IIIa-2),
- 2- (3-фторфенокси) -*N*- (3-нитробензил) этиламин (IIIa-3),
- 3- (3-фторфенокси) -*N*- (3-нитробензил) пропил-1-амин (IIIa-4),
- 2- (3-хлорфенил) -*N*- (3-нитробензил) этиламин (IIIa-5),
- 2- (3-хлорфенокси) -*N*- (3-нитробензил) этиламин (IIIa-6),
- 2- (3-метилфенил) -*N*- (3-нитробензил) этиламин (IIIa-7),
- 2- (3-метилфенокси) -*N*- (3-нитробензил) этиламин (IIIa-8),
- 2- (2-метоксифенил) -*N*- (3-нитробензил) этиламин (IIIa-9),
- 2- (2-метоксифенокси) -*N*- (3-нитробензил) этиламин (IIIa-10),
- 2- (3-метоксифенил) -*N*- (3-нитробензил) этиламин (IIIa-11),
- 2- (3-метоксифенокси) -*N*- (3-нитробензил) этиламин (IIIa-12),
- 2- (4-метоксифенил) -*N*- (3-нитробензил) этиламин (IIIa-13),
- 2- (4-метоксифенокси) -*N*- (3-нитробензил) этиламин (IIIa-14),
- 3- {2- [(3-нитробензил) амино] этил} фенол (IIIa-15),
- 3- {2- [(3-нитробензил) амино] этокси} фенол (IIIa-16),
- 2- (2, 3-дигидро-1, 4-бензодиоксин-5-илокси) -*N*- (3-нитробензил) этиламин (IIIa-18),
- 2- [(2, 2-диметил-2, 3-дигидро-1-бензофуран-7-ил) окси] -*N*- (3-нитробензил) метиламин (IIIa-19),
- 2- (1*H*-индол-4-илокси) -*N*- (3-нитробензил) этиламин (IIIa-20),
- 3- (6-фтор-1, 2-бензоксазол-3-ил) -*N*- (3-нитробензил) пропил-1-амин (IIIa-21),
- N*- (3-нитробензил) -3-фенилпропиламин (IIIa-22),
- 3- (4-метоксифенил) -*N*- (3-нитробензил) пропиламин (IIIa-23).

с) Получение исходных веществ формулы (Vос-IIIa) - общая методика.

Соответствующее нитропроизводное (IIIa) (11 ммоль) растворяли в метиленхлориде (100 мл), затем к полученному раствору добавляли триэтиламин (5 мл), а затем ди-трет-бутил дикарбонат (12,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем промывали 1н. NaOH_{водн}, 1н. HCl_{водн} и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом магния. После фильтрации осушающий агент убирали, фильтрат упаривали досуха с получением продукта с чистотой выше 95% (UPLC/MS) с выходом 86-95%.

В соответствие с приведенной выше общей методикой получали следующие соединения:

- трет-бутил (3-нитробензил) (2-фенилэтил) карбамат (Vос-IIIa-1),
- трет-бутил (3-нитробензил) (2-феноксиэтил) карбамат (Vос-IIIa-2)
- трет-бутил [2- (3-фторфенокси) этил] (3-нитробензил) карбамат (Vос-IIIa-2),
- трет-бутил [3- (3-фторфенил) пропил] (3-нитробензил) карбамат (Vос-IIIa-4),
- трет-бутил [2- (3-хлорфенил) этил] (3-нитробензил) карбамат (Vос-IIIa-5),
- трет-бутил [2- (3-хлорфенокси) этил] (3-нитробензил) карбамат (Vос-IIIa-6),
- трет-бутил [2- (3-метилфенил) этил] (3-нитробензил) карбамат

(Вос-IIIa-7),

трет-бутил [2- (3-метилфенокси) этил] (3-нитробензил) карбамат

(Вос-IIIa-8)

трет-бутил [2- (2-метоксифенил) этил] (3-нитробензил) карбамат

(Вос-IIIa-9),

трет-бутил [2- (2-метоксифенокси) этил] (3-нитробензил) карбамат (Вос-IIIa-10),

трет-бутил [2- (3-метоксифенил) этил] (3-нитробензил) карбамат (Вос-IIIa-11),

трет-бутил [2- (3-метоксифенокси) этил] (3-нитробензил) карбамат (Вос-IIIa-12),

трет-бутил [2- (4-метоксифенил) этил] (3-нитробензил) карбамат (Вос-IIIa-13),

трет-бутил [2- (4-метоксифенокси) этил] (3-нитробензил) карбамат (Вос-IIIa-14),

трет-бутил [2- (3-гидроксифенил) этил] (3-нитробензил) карбамат (Вос-IIIa-15),

трет-бутил [2- (3-гидроксифенокси) этил] (3-нитробензил) карбамат (Вос-IIIa-16),

трет-бутил [2- (2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этил] (3-нитробензил) карбамат (Вос-IIIa-18),

трет-бутил [2- [(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил) окси] этил] (3-нитробензил) карбамат (Вос-IIIa-19),

трет-бутил [2- (1*H*-индол-4-илокси) этил] (3-нитробензил) карбамат (IIIa-20),

трет-бутил [3- (6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил) пропил] (3-нитробензил) карбамат (IIIa-21),

трет-бутил (3-нитробензил) (3-фенилпропил) карбамат (Вос-IIIa-22),

трет-бутил [3- (4-метоксифенил) пропил] (3-нитробензил) карбамат (Вос-IIIa-23).

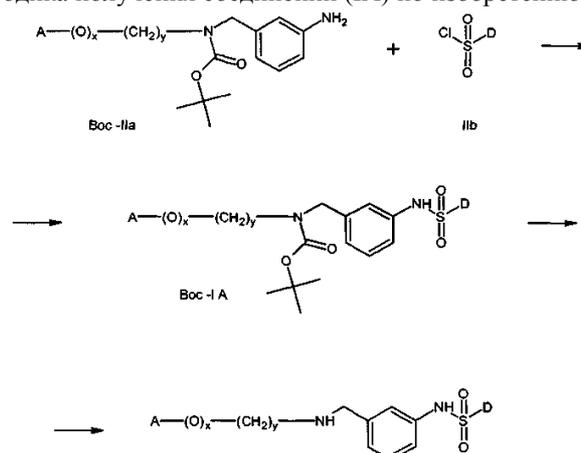
d) Получение исходных веществ формулы (Вос-IIa) - общая методика.

Соответствующее производное формулы (Вос-IIIa) (8 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл) и подвергали восстановлению водородом при атмосферном давлении (реакционный сосуд снабжен баллоном, заполненным H₂) в присутствии никеля Ренея в качестве катализатора. Следующие 18 ч проводили перемешивание при комнатной температуре, катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха, и сырой продукт с чистотой более 90% (UPLC/MS) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход: 95-99%.

В соответствие с приведенной выше общей методикой получали следующие соединения:

- трет-бутил* (3-аминобензил) (2-фенилэтил) карбамат (Вос-IIa-1),
- трет-бутил* (3-аминобензил) (2-феноксипропил) карбамат (Вос-IIa-2),
- трет-бутил* (3-аминобензил) [2-(3-фторфенил) этил] карбамат (Вос-IIa-3),
- трет-бутил* (3-аминобензил) [3-(3-фторфенил) пропил] карбамат (Вос-IIa-4),
- трет-бутил* (3-аминобензил) [2-(3-хлорфенил) этил] карбамат (Вос-IIa-5),
- трет-бутил* (3-аминобензил) [2-(3-хлорфенокси) этил] карбамат (Вос-IIa-6),
- трет-бутил* (3-аминобензил) [2-(3-метилфенил) этил] карбамат (Вос-IIa-7),
- трет-бутил* (3-аминобензил) [2-(3-метилфенокси) этил] карбамат (Вос-IIa-8),
- трет-бутил* (3-аминобензил) [2-(2-метоксифенил) этил] карбамат (Вос-IIa-9),
- трет-бутил* (3-аминобензил) [2-(2-метоксифенокси) этил] карбамат (Вос-IIa-10),
- трет-бутил* (3-аминобензил) [2-(3-метоксифенил) этил] карбамат (Вос-IIa-11),
- трет-бутил* (3-аминобензил) [2-(3-метоксифенокси) этил] карбамат (Вос-IIa-12),
- трет-бутил* (3-аминобензил) [2-(4-метоксифенил) этил] карбамат (Вос-IIa-13),
- трет-бутил* (3-аминобензил) [2-(4-метоксифенокси) этил] карбамат (Вос-IIa-14),
- трет-бутил* (3-аминобензил) [2-(3-гидроксифенил) этил] карбамат (Вос-IIa-15),
- трет-бутил* (3-аминобензил) [2-(3-гидроксифенокси) этил] карбамат (Вос-IIa-16),
- трет-бутил* (3-аминобензил) [2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси) этил] карбамат (Вос-IIa-18)
- трет-бутил* (3-аминобензил) {2-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил) окси] этил}-карбамат (Вос-IIa-19),
- трет-бутил* (3-аминобензил) [2-(1*H*-индол-4-илокси) этил] карбамат (Вос-IIa-20),
- трет-бутил* (3-аминобензил) [3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил) пропил] карбамат (Вос-IIa-21),
- трет-бутил* (3-аминобензил) (3-фенилпропил) карбамат (Вос-IIa-22),
- трет-бутил* (3-аминобензил) [3-(4-метоксифенил) пропил] карбамат (Вос-IIa-23).

Пример 2. Общая методика получения соединений (IA) по изобретению.



Соединение формулы (Boc-IIIa) (0,75 ммоль), полученное, как описано в примере 1, растворяли в сухом метиленхлориде (10 мл). К полученному раствору добавляли пиридин (1 мл) и соответствующий сульфонилхлорид (IIb) (0,75 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем пиридин удаляли совместным упариванием с толуолом, и остаток разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния. После фильтрации осушающий агент убрали, фильтрат упаривали досуха с получением сырого продукта (Boc-IA) в виде масла. Сырой защищенный сульфонамид (Boc-IA) растворяли в метиленхлориде (10 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем растворители упаривали при пониженном давлении. Остаток разделяли между этилацетатом и 2н. водн. NaOH. Органический слой промывали водой, затем насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом магния. После фильтрации осушающий агент убрали, фильтрат упаривали досуха. Остаток очищали при помощи флэш-хроматографии (метиленхлорид/метанол 9:1 об./об.).

Выход соединений (IA) находится в диапазоне 65-90%, и чистота ВЭЖХ находится в диапазоне 90-100%.

Структуру полученных соединений подтверждали при помощи МС анализа и/или 1H ЯМР.

В качестве исходных веществ для получения соединений (IA) по изобретению использовали соединения формулы (Boc-IIIa), как описано в примере Id), и коммерчески доступные сульфонилхлориды (IIb):

- бензолсульфонилхлорид (IIb-1),
- 3-фторбензолсульфонилхлорид (IIb-2),
- 4-фторбензолсульфонилхлорид (IIb-3),
- 3,4-дифторбензолсульфонилхлорид (IIb-4),
- 3-хлорбензолсульфонилхлорид (IIb-5),
- 4-хлорбензолсульфонилхлорид (IIb-6),
- 3,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (IIb-7)
- 3-бромбензолсульфонилхлорид (IIb-8),
- 4-бромбензолсульфонилхлорид (IIb-9),
- 4-йодбензолсульфонилхлорид (IIb-10),
- 3-хлор-4-фторбензолсульфонилхлорид (IIb-48),
- 3-метилбензолсульфонилхлорид (IIb-11),
- 4-метилбензолсульфонилхлорид (IIb-12),

4-пропилбензолсульфонилхлорид (IIb-13),
 4-трет-бутилбензолсульфонилхлорид (IIb-14),
 3-(трифторметил)бензолсульфонилхлорид (IIb-15),
 4-(трифторметил)бензолсульфонилхлорид (IIb-16),
 4-фтор-3-метилбензолсульфонилхлорид (IIb-17),
 3-метоксибензолсульфонилхлорид (IIb-18),
 4-метоксибензолсульфонилхлорид (IIb-19),
 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (IIb-20),
 3-цианобензолсульфонилхлорид (IIb-21),
 4-цианобензолсульфонилхлорид (IIb-22),
 4-(фенил)бензолсульфонилхлорид (IIb-23),
 бензотиофен-2-сульфонилхлорид (IIb-24),
 бензотиофен-3-сульфонилхлорид (IIb-25),
 2,5-диметилтиофен-2-сульфонилхлорид (IIb-26),
 5-изоксазол-5-илтиофен-2-сульфонилхлорид (IIb-27),
 нафталин-1-сульфонилхлорид (IIb-28),
 нафталин-2-сульфонилхлорид (IIb-29),
 6-хлорнафталин-2-сульфонилхлорид (IIb-30),
 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-сульфонилхлорид (IIb-31),
 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-сульфонилхлорид (IIb-32),
 1,3-бензодиоксол-5-сульфонилхлорид (IIb-33),
 2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-5-сульфонилхлорид (IIb-34),
 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-3-сульфонилхлорид (IIb-35),
 1*H*-индол-5-сульфонилхлорид (IIb-36),
 1-метил-1*H*-индол-4-сульфонилхлорид (IIb-37),
 1-метил-1*H*-индол-5-сульфонилхлорид (IIb-38),
 1,3-бензотиазол-4-сульфонилхлорид (IIb-39),
 1,3-бензотиазол-5-сульфонилхлорид (IIb-40),
 1-бензофуран-2-сульфонилхлорид (IIb-41),
 1-бензотиофен-2-сульфонилхлорид (IIb-42),
 1-бензотиофен-3-сульфонилхлорид (IIb-43),
 6-хлор-1-бензотиофен-2-сульфонилхлорид (IIb-44),
 5-метил-1-бензотиофен-2-сульфонилхлорид (IIb-45),
 5-фтор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонилхлорид (IIb-46),
 5-хлор-3-метил-1-бензотиофен-2-сульфонилхлорид (IIb-47).

В соответствие с приведенной выше общей методикой получали следующие соединения формулы (IA) по изобретению.

Соединение 1. N-[3-[(Фенилэтиламино)метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-IIa-1) и сульфонила хлорида (IIb-29). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 8,34 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,88-7,80 (м, 3H), 7,71 (дд, 1H, J=1,8 и 8,7 Гц), 7,62-7,52 (м, 2H), 7,30-7,10 (м, 6H), 7,03-6,92 (м, 3H), 3,68 (с, 2H), 2,76-2,68 (м, 4H); MS: 417 [M+H⁺].

Соединение 2. N-[3-[(2-Феноксиэтиламино)метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-IIa-2) и сульфонила хлорида (IIb-29). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 8,32 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,86-7,78 (м, 3H), 7,70 (дд, 1H, J=1,8 и 8,7 Гц), 7,62-7,39 (м, 2H), 7,19-7,00 (м, 5H), 6,44-6,36 (м, 3H), 3,90 (т, 2H, J=4,8 Гц), 3,55 (с, 2H), 2,80 (т, 2H, J=4,8 Гц); MS: 449 [M+H⁺].

Соединение 3. N-[3-[(3-Фенилпропиламино)метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-IIa-22) и сульфонила хлорида (IIb-29). MS: 431 [M+H⁺].

Соединение 4. N-[3-[[2-(3-Фторфенокси)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-3) и сульфонила хлорида (Пб-29). $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): 8,21 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,94-7,86 (м, 3H), 7,68-7,58 (м, 3H), 7,24-7,22 (м, 2H), 7,18-7,10 (м, 1H), 7,06-7,04 (м, 1H), 6,98-6,90 (м, 1H), 6,66-6,58 (м, 1H), 6,52 (дд, 1H, J=2,0 и 8,2 Гц), 6,42 (дт, 1H, J=2,4 и 11,0 Гц), 4,15-4,11 (м, 2H), 4,02-3,98 (м, 2H), 3,98 (с, 2H); MS: 451 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 5. N-[3-[[3-(3-Фторфенокси)пропиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-4) и сульфонила хлорида (Пб-29). $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): 8,17 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,92-7,84 (м, 3H), 7,68-7,54 (м, 3H), 7,25-7,20 (м, 2H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,06-7,02 (м, 1H), 6,92-6,88 (м, 1H), 6,65-6,54 (м, 2H), 6,48 (дт, 1H, J=2,3 и 10,7 Гц), 4,00-3,96 (м, 2H), 3,80-3,77 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 2H), 1,85-1,80 (м, 2H); MS: 465 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 6. N-[3-[[2-(3-Хлорфенил)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-5) и сульфонила хлорида (Пб-29). $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): 8,34 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,89-7,80 (м, 3H), 7,70 (дд, 1H, J=1,8 и 8,7 Гц), 7,63-7,52 (м, 2H), 7,20-7,10 (м, 4H), 7,04-6,98 (м, 4H), 3,62 (с, 2H), 2,78-2,64 (м, 4H); MS: 451 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 7. N-[3-[[2-(3-Хлорфенокси)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-6) и сульфонила хлорида (Пб-29). $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): 8,23 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,92-7,84 (м, 3H), 7,64-7,52 (м, 3H), 7,40-7,34 (м, 2H), 7,16 (т, 1H, J=7,9 Гц), 7,04 (т, 1H, J=7,9 Гц), 6,90-6,80 (м, 2H), 6,64 (т, 1H, J=2,0 Гц), 6,54 (дд, 1H, J=1,8 и 8,7 Гц), 4,02-3,88 (м, 6H); MS: 467 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 8. N-[3-[[2-(3-Метилфенил)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-7) и сульфонила хлорида (Пб-29). $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): 8,31 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,86-7,79 (м, 3H), 7,70 (дд, 1H, J=1,8 и 8,7 Гц), 7,62-7,50 (м, 2H), 7,18-7,08 (м, 1H), 7,04-6,88 (м, 6H), 3,68 (с, 2H), 2,72-2,64 (м, 4H), 2,29 (с, 3H); MS: 431 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 9. N-[3-[[2-(2-Метоксифенил)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-9) и сульфонила хлорида (Пб-29). $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): 8,33 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,88-7,78 (м, 3H), 7,68 (дд, 1H, J=2,0 и 8,7 Гц), 7,62-7,52 (м, 2H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,16-7,04 (м, 2H), 7,03-6,98 (м, 2H), 6,96-6,92 (м, 1H), 6,90-6,82 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,76 (с, 2H), 2,90-2,87 (м, 4H); MS: 447 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 10. N-[3-[[2-(2-Метоксифенокси)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-10) и сульфонила хлорида (Пб-29). $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): 8,20 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,92-7,84 (м, 3H), 7,68-7,55 (м, 3H), 7,24-7,22 (м, 2H), 7,17-7,15 (м, 1H), 6,98-6,94 (м, 1H), 6,92-6,86 (м, 1H), 6,84-6,80 (м, 3H), 4,21-4,18 (м, 2H), 4,07-4,00 (м, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,75 (с, 3H); MS: 463 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 11. N-[3-[[2-(3-Метоксифенил)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-11) и сульфонила хлорида (Пб-29). $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): 8,32 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,86-7,80 (м, 3H), 7,70 (дд, 1H, J=1,8 и 8,7 Гц), 7,62-7,50 (м, 2H), 7,21-7,10 (м, 2H), 7,06-6,92 (м, 3H), 6,78-6,68 (м, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,62 (с, 2H), 2,78-2,64 (м, 4H); MS: 447 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 12. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-4-пропилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонила хлорида (Пб-13). MS: 484 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 13. N-[3-[[2-(3-Метоксифенокси)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-12) и сульфонила хлорида (Пб-29). $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): 8,20 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,98-7,92 (м, 3H), 7,65-7,56 (м, 3H), 7,18-7,00 (м, 3H), 6,98-6,96 (м, 1H), 6,56-6,50 (м, 1H), 6,35-6,30 (м, 1H), 6,25-6,20 (м, 1H), 4,15-4,10 (м, 2H), 4,00-3,95 (м, 2H), 3,80-3,75 (м, 2H), 3,65 (с, 3H); MS: 463 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 14. N-[3-[[2-(4-Метоксифенил)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-13) и сульфонила хлорида (Пб-29). $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): 8,34 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,86-7,80 (м, 3H), 7,50 (дд, 1H, J=1,8 и 8,9 Гц), 7,62-7,51 (м, 2H), 7,12 (т, 1H, J=8,2 Гц), 7,08-6,94 (м, 5H), 6,84-6,78 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,67 (с, 2H), 2,76-2,64 (м, 4H); MS: 447 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 15. N-[3-[[2-(4-Метоксифенокси)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-14) и сульфонила хлорида (Пб-29). $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): 8,34 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,88-7,80 (м, 3H), 7,71 (дд, 1H, J=1,8 и 8,7 Гц), 7,62-7,50 (м, 2H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,07-7,00 (м, 3H), 6,84-6,76 (м, 4H), 3,86 (т, 2H, J=4,8 Гц), 3,78 (с, 3H), 3,74 (с, 2H), 2,78 (т, 1H, J=4,8 Гц); MS: 463 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 16. N-[3-[[3-(4-Метоксифенил)пропиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-23) и сульфонила хлорида (Пб-29). MS: 461 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 17. N-[3-[[2-(3-Гидроксифенил)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-15) и сульфонилхлорида (Пб-29). ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD): 8,29 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,88-7,82 (м, 3H), 7,72 (дд, 1H, J=2,0 и 8,7 Гц), 6,2-7,50 (м, 2H), 7,18-7,10 (м, 1H), 7,06-7,00 (м, 3H), 6,98-6,92 (м, 1H), 6,66-6,61 (м, 1H), 6,60-6,55 (м, 2H), 3,65 (с, 2H), 2,70-2,60 (м, 2H); MS: 433 [M+H⁺].

Соединение 18. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-1). MS: 442 [M+H⁺].

Соединение 19. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-3-фторбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-2). MS: 460 [M+H⁺].

Соединение 20. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-4-фторбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-3). MS: 460 [M+H⁺].

Соединение 21. 4-Хлор-N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-6). MS: 476 [M+H⁺].

Соединение 22. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-4-йодбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-10). MS: 567 [M+H⁺].

Соединение 23. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-11). MS: 456 [M+H⁺].

Соединение 24. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-3-(трифторметил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-15). MS: 510 [M+H⁺].

Соединение 25. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-3-метоксибензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-18). MS: 472 [M+H⁺].

Соединение 26. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-4-метоксибензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-19). MS: 472 [M+H⁺].

Соединение 27. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-20). MS: 526 [M+H⁺].

Соединение 28. 3-Циано-N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-21). MS: 467 [M+H⁺].

Соединение 29. 4-Циано-N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-22). MS: 467 [M+H⁺].

Соединение 30. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-4-фенилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-23). MS: 518 [M+H⁺].

Соединение 31. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]тиофен-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-24). MS: 448 [M+H⁺].

Соединение 32. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]тиофен-3-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-25). MS: 448 [M+H⁺].

Соединение 33. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-2,5-диметилтиофен-3-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-26). MS: 476 [M+H⁺].

Соединение 34. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-5-изоксазол-5-илтиофен-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-27). MS: 515 [M+H⁺].

Соединение 35. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]нафталин-1-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-28). MS: 492 [M+H⁺].

Соединение 36. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-29). MS: 492 [M+H⁺].

Соединение 37. 6-Хлор-N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-30). MS: 526 [M+H⁺].

Соединение 38. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-33). MS: 486 [M+H⁺].

Соединение 39. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-35). MS: 472 [M+H⁺].

Соединение 40. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-1-метилиндол-4-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-37). MS: 495 [M+H⁺].

Соединение 41. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-1-метилиндол-5-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-38). MS: 495 [M+H⁺].

Соединение 42. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]бензофуран-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-41). MS: 482 [M+H⁺].

Соединение 43. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]бензотиофен-3-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-43). MS: 498 [M+H⁺].

Соединение 44. N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-5-фтор-3-метилбензотиофен-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-46). MS: 530 [M+H⁺].

Соединение 45. 3-Хлор-N-[3-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-4-фторбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-18) и сульфонилхлорида (Пб-48). MS: 494 [M+H⁺].

Соединение 46. N-[3-[[2-[(2,2-Диметил-3Н-бензофуран-7-ил)окси]этиламино]метил]фенил]-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-19) и сульфонилхлорида (Пб-11). MS: 468 [M+H⁺].

Соединение 47. N-[3-[[2-[(2,2-Диметил-3Н-бензофуран-7-ил)окси]этиламино]метил]фенил]нафталин-1-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-19) и сульфонилхлорида (Шб-28). MS: 504 [M+H⁺].

Соединение 48. N-[3-[[2-[(2,2-Диметил-3Н-бензофуран-7-ил)окси]этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-19) и сульфонилхлорида (Шб-29). MS: 504 [M+H⁺].

Соединение 49. N-[3-[[2-(1Н-Индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-20) и сульфонилхлорида (Шб-11). MS: 436 [M+H⁺].

Соединение 50. N-[3-[[2-(1Н-Индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]-4-фенилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-20) и сульфонилхлорида (Шб-23). MS: 499 [M+H⁺].

Соединение 51. N-[3-[[2-(1Н-Индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]нафталин-1-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-20) и сульфонилхлорида (Шб-28). MS: 472 [M+H⁺].

Соединение 52. N-[3-[[2-(1Н-Индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-20) и сульфонилхлорида (Шб-29). MS: 472 [M+H⁺].

Соединение 53. N-[3-[[3-(5-Фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропиламино]метил]фенил]-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-21) и сульфонилхлорида (Шб-11). MS: 455 [M+H⁺].

Соединение 54. N-[3-[[3-(6-Фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропиламино]метил]фенил]нафталин-1-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-21) и сульфонилхлорида (Шб-28). MS: 491 [M+H⁺].

Соединение 55. N-[3-[[3-(6-Фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-21) и сульфонилхлорида (Шб-29). MS: 491 [M+H⁺].

Соединение 100. N-[3-[[3-(3-Метилфенокси)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-8) и сульфонилхлорида (Шб-29). MS: 447 [M+H⁺].

Соединение 101. N-[3-[[2-(3-Гидроксифенокси)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-16) и сульфонилхлорида (Шб-29). MS: 449 [M+H⁺].

Соединение 102. N-[3-[[2-(1Н-Индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]-4-пропилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-20) и сульфонилхлорида (Шб-13). MS: 464 [M+H⁺].

Соединение 103. N-[3-[[2-(1Н-Индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]тиофен-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-20) и сульфонилхлорида (Шб-24). MS: 428 [M+H⁺].

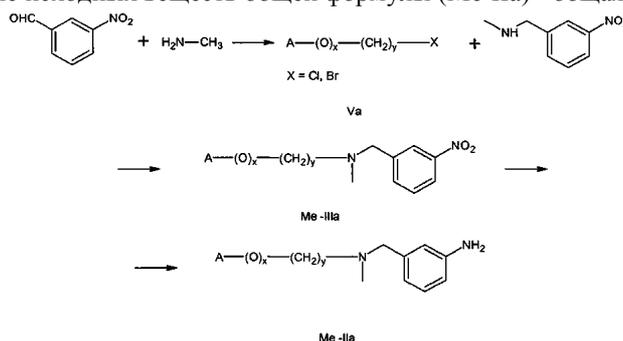
Соединение 104. N-[3-[[2-(1Н-Индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]тиофен-3-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-20) и сульфонилхлорида (Шб-25). MS: 428 [M+H⁺].

Соединение 105. N-[3-[[2-(1Н-Индол-4-илокси)этиламино]метил]фенил]-2,5-диметилтиофен-3-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Вос-Па-20) и сульфонилхлорида (Шб-26). MS: 456 [M+H⁺].

Пример 3. Получение исходных веществ общей формулы (Me-IIa) - общая методика.



а) Получение N-метил-1-(3-нитрофенил)метиламина.

3-Нитробензальдегид (80 ммоль) растворяли в метаноле (60мл), а затем охлаждали до 0°C. К полученному раствору добавляли 40% водный раствор метиламина (93 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем по порциям добавляли борогидрид натрия (120 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение еще 2 ч, затем выливали в смесь NaHCO₃/лед. Из смеси упаривали метанол, и остаток экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, и после фильтрации убирали осушающий агент, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта с чистотой более 90% (UPLC/MS) с выходом 78%.

б) Получение промежуточного соединения формулы (Me-IIIa).

N-Метил-1-(3-нитрофенил)метиламин (15 ммоль) растворяли в ацетонитриле (100 мл) и добавляли галогеновое производное (Va) (15 ммоль), карбонат калия (45 ммоль) и каталитическое количество йодида калия. Затем смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч. Затем смесь охлаждали, осадок отфильтровывали, и растворитель упаривали из фильтрата. Остаток разделяли между метиленхлоридом и водой. Органический слой разделяли и сушили над сульфатом магния. После фильтрации осушающий агент убирали, растворитель упаривали из фильтрата, и остаток очищали при помощи флэш-хроматографии (метиленхлорид/метанол 9:1 об./об.) с получением продукта с чистотой выше 90% (UPLC/MS) с выходом 65-90%.

В соответствие с приведенной выше общей методикой получали следующие соединения:

2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)-N-метило-N-(3-нитробензил)этиламин (Me-IIIa-2),

2-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)окси]-N-метил-N-(3-нитробензил)этиламин (Me-IIIa-3),

2-(1H-индол-4-илокси)-N-метил-N-(3-нитробензил)этиламин (Me-IIIa-4) и

2-[(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)окси]-N-метил-N-(3-нитробензил)этиламин (Me-IIIa-5).

с) Получение промежуточного соединения формулы (Me-IIa) - общая методика.

Соответствующее нитропроизводное формулы (Me-IIIa) (3,5 ммоль) растворяли в этаноле (100 мл), затем добавляли хлорид олова(II) (17 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч, затем этанол упаривали, и остаток разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой разделяли и сушили над сульфатом магния. После фильтрации осушающий агент убирали, растворитель упаривали из фильтрата с получением продукта чистотой выше 90% (UPLC/MS) с выходом 90-98%.

В соответствие с приведенной выше общей методикой получали следующие соединения:

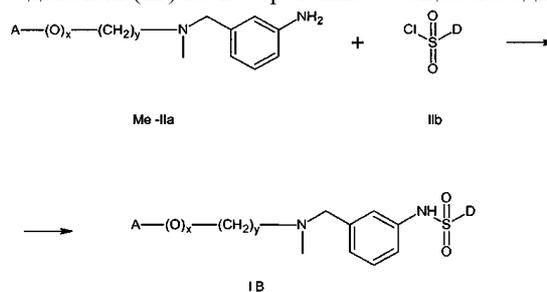
3-([2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)этил](метил)амино)метил)анилин (Me-IIa-2),

3-([2-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)окси]этил](метил)амино)метил)анилин (Me-IIa-3),

3-([2-(1H-индол-4-илокси)этил](метил)амино)метил)анилин (Me-IIa-4) и

3-([2-[(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)окси]этил](метил)амино)метил)анилин (Me-IIa-5).

Пример 4. Получение соединений (IB) по изобретению - общая методика.



Соответствующее соединение формулы (Me-IIa) (0,32 ммоль), полученное в соответствии с примером 3, растворяли в сухом метиленхлориде (10 мл), затем добавляли пиридин (1 мл) и сульфонилхлорид (0,32 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем пиридин удаляли совместным упариванием с толуолом, и остаток разделяли между водой и этилацетатом. Органический

слой разделяли и сушили над сульфатом магния. После фильтрации убирали осушающий агент, растворитель упаривали из фильтрата, и остаток очищали при помощи флэш-хроматографии (метиленхлорид/метанол 9:1) с получением соединения по изобретению (IВ) в виде масел.

Выход соединений (IВ) находится в диапазоне 70-90%, и чистота ВЭЖХ находится в диапазоне 90-100%.

Структуру полученных соединений подтверждали при помощи МС анализа и/или ^1H ЯМР.

Следуя общей методике, как указано выше, и начиная с соответствующих промежуточных соединений: (Ме-IIa) и сульфонилхлорида (IIb) (как описано в примере 2), получали следующие соединения (IВ) по изобретению.

Соединение 57. $\text{N}-[3-[[2-(2,3\text{-Дигидро-}1,4\text{-бензодиоксин-}5\text{-илокси)этилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид}$.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-IIa-2) и сульфонилхлорида (IIb-1). MS: 456 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 58. $\text{N}-[3-[[2-[(2,2\text{-Диметил-}3\text{H-бензофуран-}7\text{-ил)окси]этилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид}$.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-IIa-3) и сульфонилхлорида (IIb-1). MS: 468 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 59. $\text{N}-[3-[[2-(1\text{H-Индол-}4\text{-илокси)этилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид}$.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-IIa-4) и сульфонилхлорида (IIb-1). MS: 436 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 60. $\text{N}-[3-[[3-(6\text{-Фтор-}1,2\text{-бензоксазол-}3\text{-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид}$.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-IIa-5) и сульфонилхлорида (IIb-1). MS: 455 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 61. $4\text{-Фтор-N}-[3-[[3-(6\text{-фтор-}1,2\text{-бензоксазол-}3\text{-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид}$.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-IIa-5) и сульфонилхлорида (IIb-3). MS: 473 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 62. $3,4\text{-Дифтор-N}-[3-[[3-(6\text{-фтор-}1,2\text{-бензоксазол-}3\text{-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид}$.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-IIa-5) и сульфонилхлорида (IIb-4). MS: 491 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 63. $3\text{-Хлор-N}-[3-[[3-(6\text{-фтор-}1,2\text{-бензоксазол-}3\text{-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид}$.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-IIa-5) и сульфонилхлорида (IIb-5). MS: 489 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 64. $4\text{-Хлор-N}-[3-[[3-(6\text{-фтор-}1,2\text{-бензоксазол-}3\text{-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид}$.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-IIa-5) и сульфонилхлорида (IIb-6). MS: 489 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 65. $3,4\text{-Дихлор-N}-[3-[[3-(6\text{-фтор-}1,2\text{-бензоксазол-}3\text{-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид}$.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-IIa-5) и сульфонилхлорида (IIb-7). MS: 523 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 66. $3\text{-Бром-N}-[3-[[3-(6\text{-фтор-}1,2\text{-бензоксазол-}3\text{-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид}$.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-IIa-5) и сульфонилхлорида (IIb-8). MS: 533 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 67. $4\text{-Бром-N}-[3-[[3-(6\text{-фтор-}1,2\text{-бензоксазол-}3\text{-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид}$.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-IIa-5) и сульфонилхлорида (IIb-9). MS: 533 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 68. $\text{N}-[3-[[3-(6\text{-Фтор-}1,2\text{-бензоксазол-}3\text{-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-4\text{-йодбензолсульфонамид}$.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-IIa-5) и сульфонилхлорида (IIb-10). MS: 580 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 69. $\text{N}-[3-[[3-(6\text{-Фтор-}1,2\text{-бензоксазол-}3\text{-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-3\text{-метилбензолсульфонамид}$.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-IIa-5) и сульфонилхлорида (IIb-11). MS: 469 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Соединение 85. N-[3-[[3-(6-Фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-Па-5) и сульфонилхлорида (Пб-29). MS: 505 [M+H⁺].

Соединение 86. 6-Хлор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-Па-5) и сульфонилхлорида (Пб-30). MS: 539 [M+H⁺].

Соединение 87. N-[3-[[3-(6-Фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-Па-5) и сульфонилхлорида (Пб-32). MS: 513 [M+H⁺].

Соединение 88. N-[3-[[3-(6-Фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-1,3-бензодиоксол-5-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-Па-5) и сульфонилхлорида (Пб-33). MS: 499 [M+H⁺].

Соединение 89. N-[3-[[3-(6-Фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-2-оксоиндолин-5-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-Па-5) и сульфонилхлорида (Пб-34). MS: 510 [M+H⁺].

Соединение 90. N-[3-[[3-(6-Фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-Па-5) и сульфонилхлорида (Пб-35). MS: 485 [M+H⁺].

Соединение 91. N-[3-[[3-(6-Фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-1-метилиндол-4-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-Па-5) и сульфонилхлорида (Пб-37). MS: 508 [M+H⁺].

Соединение 92. N-[3-[[3-(6-Фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-1-метилиндол-5-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-Па-5) и сульфонилхлорида (Пб-38). MS: 508 [M+H⁺].

Соединение 93. N-[3-[[3-(6-Фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-1,3-бензотиазол-4-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-Па-5) и сульфонилхлорида (Пб-39). MS: 512 [M+H⁺].

Соединение 94. N-[3-[[3-(6-Фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-1,3-бензотиазол-5-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-Па-5) и сульфонилхлорида (Пб-40). MS: 512 [M+H⁺].

Соединение 95. N-[3-[[3-(6-Фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензофуран-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-Па-5) и сульфонилхлорида (Пб-41). MS: 495 [M+H⁺].

Соединение 96. N-[3-[[3-(6-Фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензотиафен-3-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-Па-5) и сульфонилхлорида (Пб-43). MS: 511 [M+H⁺].

Соединение 97. 6-Фтор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-3-метилбензотиафен-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-Па-5) и сульфонилхлорида (Пб-46). MS: 543 [M+H⁺].

Соединение 98. 5-Хлор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-3-метилбензотиафен-2-сульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-Па-5) и сульфонилхлорида (Пб-47). MS: 559 [M+H⁺].

Соединение 99. 3-Хлор-4-фтор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали, начиная с соединения (Ме-Па-5) и сульфонилхлорида (Пб-48). MS: 507 [M+H⁺].

Пример 5. Фармакология *in vitro*. Анализы связывания.

Аффинность соединений по настоящему изобретению в отношении дофаминергического, серотонинергического, адренергического, мускаринового M3, гистаминергического H1 рецепторов, рецепторов сигма и транспортера серотонина SERT тестировали, используя способы, описанные ниже, посредством измерения связывания с этими рецепторами, используя радиорецепторный анализ.

Специфическое связывание лиганда с рецепторами определяли как разницу между общим связыванием и неспецифическим связыванием, определенным в присутствии избыточного количества немеченого лиганда.

Результаты выражали как процент контрольного специфического связывания ((измеренное специфическое связывание/контрольное специфическое связывание)×100%), полученного в присутствии тестируемых соединений. Соединения тестировали на их аффинность в отношении рецепторов при концентрации 1×10^{-6} M.

Условия и методика тестов *in vitro* приведены в табл. 1 со ссылкой на литературу, а результаты испытаний для репрезентативных соединений приведены в табл. 2 (дофаминергические рецепторы D2 и D3), в табл. 3 (дофаминергические рецепторы D1 и D4.4), в табл. 4 (серотонинергические рецепторы 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT6, 5-HT7), в табл. 5 (серотонинергические рецепторы 5-HT2C), в табл. 6 (сигма σ рецепторы), в табл. 7 (адренергические рецепторы $\alpha 1$, гистаминергические рецепторы H1 и мускариновые рецепторы M3), в табл. 8 (адренергические рецепторы $\alpha 2C$) и в табл. 9 (транспортер рецепторов серотонина SERT).

Таблица 1

Условия и методика анализов аффинности *in vitro*

Анализ	Источник	Радиолиганд	Концентрация	Kd	Неспецифические	Инкубация	Способ определения	Ссылки
$\alpha 1$ (неселективный)	крыса, кора головного мозга	[³ H]празозин	0,25 нМ	0,09 нМ	празозин (0,5 мкМ)	60 мин 22°C	Сцинтилляционный подсчет	1
$\alpha 2C$ (h)	человек, рекомбинантные (клетки CHO)	[³ H]RX 821002	2 нМ	0,95 нМ	(-)адреналин (100 мкМ)	60 мин 22°C	Сцинтилляционный подсчет	2
D1 (h)	человек рекомбинантные (клетки CHO)	[³ H]SCH 23390	0,3 нМ	0,2 нМ	SCH 23390 (1 мкМ)	60 мин 22°C	Сцинтилляционный подсчет	3
D2S (h)	человек рекомбинантные (HEK-293 клетки)	[³ H]метилспиперон	0,3 нМ	0,15 нМ	(+)бутакамол (10 мкМ)	60 мин 22°C	Сцинтилляционный подсчет	4
D3 (h)	человек рекомбинантные (клетки CHO)	[³ H]метилспиперон	0,3 нМ	0,085 нМ	(+)бутакамол (10 мкМ)	60 мин 22°C	Сцинтилляционный подсчет	5
D4.4 (h)	человек рекомбинантные (клетки CHO)	[³ H]метилспиперон	0,3 нМ	0,19 нМ	(+)бутакамол (10 мкМ)	60 мин 22°C	Сцинтилляционный подсчет	6
H1 (h)	человек рекомбинантные (HEK-293 клетки)	[³ H]пириламид	1 нМ	1,7 нМ	пириламид (1 мкМ)	60 мин 22°C	Сцинтилляционный подсчет	7
M3 (h)	человек рекомбинантные (клетки CHO)	[³ H]4-DAMP	0,2 нМ	0,5 нМ	атропин (1 мкМ)	60 мин 22°C	Сцинтилляционный подсчет	8
5-HT1A (h)	человек, рекомбинантные (HEK-293 клетки)	[³ H]8-ОН-DPAT	0,3 нМ	0,5 нМ	8-ОН-DPAT (10 мкМ)	60 мин 22°C	Сцинтилляционный подсчет	9
5-HT2A (h)	человек, рекомбинантные (HEK-293 клетки)	[³ H]кетансерин	0,5 нМ	0,6 нМ	кетансерин (1 мкМ)	60 мин 22°C	Сцинтилляционный подсчет	10
5-HT2C (h)	человек, рекомбинантные (HEK-293 клетки)	[³ H]мезулергин	1 нМ	0,5 нМ	RS 102221 (10 мкМ)	120 мин 37°C	Сцинтилляционный подсчет	11
5-HT6 (h)	человек, рекомбинантные (клетки CHO)	[³ H]LSD	2 нМ	1,8 нМ	серотонин (100 мкМ)	120 мин 37°C	Сцинтилляционный подсчет	12
5-HT7 (h)	человек, рекомбинантные (клетки CHO)	[³ H]LSD	4 нМ	2,3 нМ	серотонин (10 мкМ)	120 мин 22°C	Сцинтилляционный подсчет	13
σ (неселективный)	крыса, кора головного мозга	[³ H]DTG	8 нМ	29 нМ	галоперидол (10 мкМ)	120 мин 22°C	Сцинтилляционный подсчет	14
SERT (h)	человек, рекомбинантные (клетки CHO)	[³ H]имипрамин	2 нМ	1,7 нМ	имипрамин (10 мкМ)	60 мин 22°C	Сцинтилляционный подсчет	15

Ссылки:

1. Greengrass, P. and Bremner, R. (1979), *Eur. J. Pharmacol.*, 55: 323-326.
2. Devedjian et al. (1994), *Eur. J. Pharmacol.*, 252: 43-49
3. Zhou et al. (1990), *Nature*, 347: 76-80.
4. Grandy et al. (1989), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 86: 9762-9766.
5. Mackenzie et al. (1994), *Eur. J. Pharmacol.*, 266: 79-85.
6. Van Tol et al. (1992), *Nature*, 358: 149-152.
7. Smit et al. (1996), *Brit. J. Pharmacol.*, 117: 1071-1080.
8. Peralta et al. (1987), *Embo. J.*, 6: 3923-3929.
9. Mulheron et al. (1994), *J. Biol. Chem.*, 269: 12954-12962.
10. Bonhaus et al. (1995), *Brit. J. Pharmacol.*, 115: 622-628.
11. Stam et al. (1994), *Eur. J. Pharmacol.*, 269: 339-348.
12. Monsma et al. (1993), *Mol. Pharmacol.*, 43: 320-327.
13. Shen et al. (1993), *J. Biol. Chem.*, 268: 18200-18204.
14. Shirayama et al. (1993), *Eur. J. Pharmacol.*, 237: 117-126.
15. Tatsumi et al. (1999), *Eur. J. Pharmacol.*, 368: 277-283.

Таблица 2

Результаты анализов связывания с рецепторами D2 и D3
для репрезентативных соединений по изобретению

Соединение №	D2 [%]	D3 [%]	Соединение №	D2 [%]	D3 [%]
1	77	65	52	99	97
6	79	73	54	94	76
8	59	37	60	96	82
9	88	67	62	81	55
10	97	88	64	86	72
11	47	50	65	94	73
12	97	97	66	94	87
14	74	58	68	97	92
17	49	56	70	93	76
18	96	98	71	98	92
19	98	96	72	93	63
20	98	94	73	90	72
22	96	95	77	96	80
24	98	99	79	94	81
25	98	94	80	92	74
26	99	97	81	96	81
31	97	96	82	96	79
32	101	99	84	98	84
33	97	91	85	99	92
35	100	96	91	94	82
36	99	95	92	99	89
39	98	95	94	98	85
43	98	97	95	88	73
44	96	93	96	96	92
45	98	96	97	98	89

49	99	97	98	92	83
51	99	96			

Таблица 3

Результаты анализов связывания с рецепторами D1 и D4,4
для репрезентативных соединений по изобретению

Соединение №	D1 [%]	D4.4 [%]	Соединение №	D1 [%]	D4.4 [%]
1	57	15	52	43	97
6	41	25	54	27	54
8	32	11	60	58	98
9	39	24	62	57	89
10	12	77	64	79	87
11	26	4	65	73	77
12	23	81	66	75	95
14	4	12	68	86	59
17	2	40	70	66	66
18	12	95	71	85	81
19	25	92	72	45	60
20	29	89	73	82	90
22	49	92	77	73	63
24	27	88	79	68	56
25	17	95	80	72	81
26	27	93	81	70	92
31	19	93	82	64	92
32	23	97	84	72	96
33	36	90	85	77	70
35	23	92	91	76	70
36	13	65	92	83	56
39	14	49	94	61	63
43	40	95	95	63	42
44	28	43	96	78	99
45	38	88	97	80	55
49	61	100	98	62	37
51	33	91			

Таблица 4

Результаты анализов связывания с серотонинергическими рецепторами 5-НТ1А, 5-НТ2А, 5-НТ6 и 5-НТ7 для репрезентативных соединений по изобретению

Соединение №	5-НТ1А [%]	5-НТ2А [%]	5-НТ6 [%]	5-НТ7 [%]
1	55	97	94	61
6	74	64	98	54
8	83	81	95	-159
9	66	84	97	61
10	93	83	93	74
11	80	70	101	35
12	98	93	79	99
14	18	69	91	27
17	90	61	96	87
18	98	79	58	100
19	98	84	72	103
20	102	67	61	96
22	98	97	94	101
24	98	62	80	101
25	98	85	64	99
26	101	80	79	98
31	97	77	40	100
32	99	83	67	98
33	98	82	73	100

35	100	78	87	99
36	100	82	88	99
39	100	54	72	90
43	98	85	99	101
44	98	91	94	104
45	99	74	80	101
49	101	87	87	100
51	100	66	88	99
52	100	98	97	99
54	43	80	88	90
60	89	96	95	98
62	46	91	95	95
64	36	98	98	98
65	33	89	100	95
66	38	92	101	100
68	81	101	100	96
70	11	95	55	97
71	45	101	101	97
72	30	87	99	93
73	55	91	97	96
77	26	100	99	90
79	69	101	94	92
80	28	93	98	97
81	10	96	100	99
82	84	93	98	98
84	46	88	101	94
85	9	99	96	96
91	33	97	101	97
92	45	98	100	91
94	51	99	90	94
95	29	92	100	85
96	46	94	101	100
97	30	94	99	95
98	4	96	100	92

Таблица 5
 Результаты анализов связывания с серотонинергическими рецепторами
 5-HT_{2C} для репрезентативных соединений по изобретению

Соединение №	5-HT _{2C} [%]	Соединение №	5-HT _{2C} [%]	Соединение №	5-HT _{2C} [%]
1	34	33	59	71	69
6	43	35	21	72	23
8	10	36	33	73	2
9	31	39	7	77	30
10	35	43	31	79	33
11	-1	44	33	80	31
12	65	45	39	81	37
14	21	49	10	82	24
17	9	51	-9	84	42
18	50	52	21	85	56
19	58	54	17	91	31
20	20	60	40	92	57
22	59	62	16	94	12
24	34	64	51	95	22
25	40	65	23	96	59
26	54	66	39	97	21
31	51	68	77	98	12
32	46	70	43		

Таблица 6
 Результаты анализов связывания с σ рецепторами аффинных
 испытаний для репрезентативных соединений по изобретению

Соединение №	σ [%]	Соединение №	σ [%]	Соединение №	σ [%]
1	83	36	84	72	80
6	73	39	64	73	73
8	85	43	88	77	48
10	74	44	91	79	61
11	76	45	92	80	42
12	93	49	79	81	69
14	54	51	76	82	49
17	71	52	79	84	77
18	87	54	50	85	59
19	89	60	46	91	53
22	95	62	49	92	72
24	93	64	59	94	79
25	89	65	72	95	79
31	80	66	61	96	59
32	88	68	73	97	74
33	92	70	60	98	62
35	83	71	82		

Таблица 7

Результаты анализов связывания с адренергическим $\alpha 1$,
гистаминергическим H1 и мускариновым M3 рецепторами для
репрезентативных соединений по изобретению

Соединение №	$\alpha 1$ [%]	H1 [%]	M3 [%]	Соединение №	$\alpha 1$ [%]	H1 [%]	M3 [%]
1	26	17	17	52	41	2	0
6	53	24	6	54	48	7	2
8	17	18	1	60	80	22	17
9	56	23	-9	62	83	42	7
10	20	-13	21	64	81	43	10
11	18	-8	13	65	70	50	19
12	53	49	17	66	86	49	5
14	13	27	19	68	84	84	26
17	31	-9	9	70	80	16	22
18	74	28	24	71	85	64	27
19	74	58	13	72	77	64	25
20	89	27	1	73	75	41	14
22	84	68	22	77	64	56	19
24	75	58	22	79	29	47	26
25	68	47	12	80	84	44	28
26	87	33	-5	81	88	24	35
31	68	50	31	82	85	14	
32	83	0	15	84	75	20	13
33	73	27	20	85	78	6	22
35	57	31	-8	91	85	16	15
36	49	30	12	92	79	25	6
39	80	49	6	94	86	58	49
43	73	21	12	95	62	72	10
44	52	88	19	96	78	56	16
45	83	70	21	97	59	82	0
49	59	-3	7	98	42	59	16
51	34	-4	-8				

Таблица 8

Результаты анализов связывания с адренергическими рецепторами
 $\alpha 2C$ для репрезентативных соединений по изобретению

Соединение №	$\alpha 2C$ [%]	Соединение №	$\alpha 2C$ [%]	Соединение №	$\alpha 2C$ [%]
1	44	33	93	71	76
6	59	35	95	72	81
8	-30	36	87	73	51
9	72	39	86	77	53
10	75	43	98	79	87
11	45	44	89	80	51
12	90	45	90	81	48
14	32	49	90	82	68
17	91	51	84	84	79
18	88	52	89	85	74
19	88	54	32	91	80
20	86	60	52	92	79
22	95	62	43	94	71
24	87	64	73	95	49
25	88	65	73	96	81
26	92	66	66	97	73
31	83	68	83	98	84
32	90	70	53		

Таблица 9

Результаты анализов связывания для транспортера серотонина (SERT) для репрезентативных соединений по изобретению

Соединение №	SERT [%]	Соединение №	SERT [%]	Соединение №	SERT [%]
1	46	33	60	71	59
6	26	35	78	72	42
8	51	36	68	73	17
9	91	39	41	77	41
10	40	43	75	79	16
11	45	44	63	80	33
12	46	45	35	81	40
14	70	49	52	82	51
17	43	51	32	84	47
18	40	52	48	85	63
19	53	54	42	91	87
20	62	60	25	92	81
22	79	62	28	94	81
24	35	64	44	95	40
25	35	65	34	96	61
26	66	66	50	97	72
31	22	68	73	98	34
32	49	70	39		

Возможность блокирования калиевых каналов hERG.

Возможность блокирования калиевых каналов hERG была определена, используя электрофизиологические способы и клонированные калиевые каналы hERG (ген KCNH2, экспрессированный в клетках CHO) в качестве биологического материала. Эффекты оценивали, используя систему IonWorks™ Quattro (MDS-AT).

Поток hERG получали, используя набор импульсов с фиксированными амплитудами (кондиционированный предварительный импульс: -80 мВ в течение 25 мс; тестовый импульс: +40 мВ в течение 80 мс) от удерживаемого потенциала, равного 0 мВ. Поток hERG определяли как разница между максимальным током при 1 мс после стадии теста до +40 мВ и стационарного тока в конце стадии до +40 мВ.

Сбор данных и анализ проводили, используя системное программное обеспечение IonWorks™ Quattro (версия 2.0.2; Molecular Devices Corporation, Union City, CA). Данные корректировали, учитывая утечку тока.

Блокирование hERG рассчитывали как % блокирования = $(1 - I_{ТА} / I_{\text{контроль}}) \times 100\%$, где I контроль и IТА представляли собой токи, индуцированные тестовым импульсом в контроле и в присутствии тестируемого соединения соответственно. Результаты для репрезентативных соединений приведены в табл. 10.

Таблица 10

Результаты для репрезентативных соединений

Соединение №	hERG [%]	Соединение №	hERG [%]	Соединение №	hERG [%]
11	-4	43	10	52	2
35	-1	49	2	60	6
36	1	51	1		

Приведенные выше результаты для репрезентативных соединений показывают, что соединения по настоящему изобретению демонстрируют высокое сродство к некоторым моноаминергическим рецепторам, связанным с потенциальной активностью при лечении заболеваний центральной нервной системы. Особенно предпочтительными являются соединения, демонстрирующие одновременное высокое сродство в отношении дофаминергического рецептора D2 и серотонинергического рецептора 5-HT₆ и/или 5-

НТ7. Такая активность может быть особенно эффективна для нового антипсихотического лекарственного средства не только за счет эффективности в лечении позитивных симптомов, но также за счет эффективности в лечении негативных и когнитивных симптомов шизофрении. Кроме того, особенно предпочтительные соединения показывают высокое сродство к серотонинергическим рецепторам 5-НТ6 и/или 5-НТ7, и низкое сродство к дофаминергическим рецепторам D2, что может быть полезно в качестве аддитивной терапии для лечения негативных и когнитивных симптомов шизофрении и для лечения депрессии, тревожных расстройств и других заболеваний, для которых такая модуляция рецепторов может дать терапевтический эффект, в частности поведенческих и психологических симптомов, а также когнитивных симптомов деменции. Важной особенностью соединений по настоящему изобретению также является значительно низкая (от умеренной до очень низкой) аффинность в отношении биологических мишеней, связанных с побочными эффектами, такими как рецепторы альфа 1, Н1, М3, 5-НТ2С или рецепторы калиевых каналов hERG. Эта особенность имеет особое преимущество в контексте разработки лекарственных средств с улучшенным профилем безопасности по сравнению с используемым в настоящее время лечением.

Пример 6. Антипсихотическая активность у мышей.

Возможную антипсихотическую активность тестировали на репрезентативном соединении 60 на модели психоза у мыши, включающую индукцию опорно-двигательной гиперактивности путем введения психотомиметического вещества - d-амфетамина. Способность тестируемого соединения снять этот эффект является мерой возможной антипсихотической активности.

Животные.

Самцы мышей CD-1 весом 20-22 г, полученные из аккредитованного учреждения, расположенного в медицинском колледже Университета Jagiellonian, размещали группами на 3-4 дня в поликарбонатные клетки типа Makrolon (размеры 26,5×15×42 см) в комнате для проведения экспериментов с контролируемой средой (температура окружающей среды 22-20°C, относительная влажность 50-60%; цикл свет:тьма 12:12, свет включали в 8:00), по 15 особей в группе. Стандартный лабораторный корм (Morigram, Agrorol) и фильтрованная вода были в свободном доступе. За день до проведения экспериментов включали оборудование, производимое "белый шум", на 30 мин и мышей или крыс взвешивали с точностью до 1 г. Животных распределяли случайным образом на группы обработки. Все эксперименты проводили два наблюдателя, не информированные о лечении, проводимом между 9:00 и 14:00 в определенных группах животных. Всех животных использовали только один раз и умерщвляли сразу после эксперимента. Все экспериментальные процедуры были одобрены IV местной Комиссией по биоэтике в Варшаве.

Опорно-двигательная гиперактивность, вызванная d-амфетамином.

Двигательную активность фиксировали с помощью многоканального контроля активности Opto M3 (MultiDevice Software v.1.3, Columbus Instruments). Каждую мышь помещали в пластиковые клетки (22×12×13 см), а затем подсчитывали пересечение каждого канала (передвижение) в течение 2 ч, снимая показания каждые 5 мин. Клетки чистили 70% этанолом после каждой мыши. Лекарственные средства d-амфетамин (подкожно) и соединение 60 (внутрибрюшинно) вводили непосредственно перед испытанием 10 мышам в группе обработки.

Таблица 11

Результаты теста с опорно-двигательной гиперактивностью, вызванной d-амфетамином

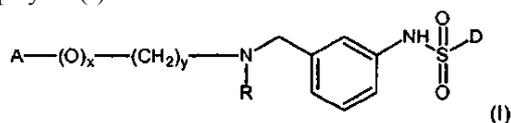
Соединение	MEД* [мг/кг]
60	10

* МЕО=минимальная эффективная доза.

Исследованное характерное соединение оказалось активным в процедуре, указывающей на эффективность антипсихотической активности.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I)



где А представляет собой

фенил, незамещенный или замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома галогена, С₁-С₃-алкила, С₁-С₃-алкилокси, ОН и фенила; или

9- или 10-членную бициклическую группу, присоединенную к -(O)_x-(CH₂)_y- через один из ее ароматических атомов углерода, состоящую из бензольного кольца, конденсированного с

5-членным гетероароматическим кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N и O, где если такое гетероароматическое кольцо содержит 2 гетероатома, то по меньшей мере один представляет собой N, и где такая бициклическая группа незамещена или замещена атомом галогена; или

5- или 6-членным неароматическим гетероциклическим кольцом, имеющим 1 или 2 атома O, и где гетероциклическое кольцо незамещено или замещено одним или несколькими С₁-С₃-алкилами;

D представляет собой группу, выбранную из

фенила, незамещенного или замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из С₁-С₄-алкила, С₁-С₃-алкилокси, галоген-С₁-С₃-алкила, галоген-С₁-С₃-алкилокси, атома галогена, -CN и фенила;

нафтила, незамещенного или замещенного атомом галогена;

тиофена, незамещенного или замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из С₁-С₃-алкила, атома галогена и 5-членного гетероароматического кольца, имеющего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, где если такое гетероароматическое кольцо содержит 2 гетероатома, то по меньшей мере один представляет собой N;

бициклической группы, состоящей из имидазольного кольца, конденсированного с 5-членным неароматическим карбоциклическим кольцом, связанной с сульфонамидной группой через один из его ароматических атомов углерода;

бициклической группы, состоящей из бензольного кольца, конденсированного с 5-членным гетероароматическим кольцом, имеющим 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S, где если такое гетероароматическое кольцо содержит 2 гетероатома, то по меньшей мере один представляет собой N, и где бициклическая группа незамещена или замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из С₁-С₃-алкила и атома галогена, и связанной с сульфонамидной группой через один из его ароматических атомов углерода; и

бициклической группы, состоящей из бензольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным неароматическим гетероциклическим кольцом, имеющим 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N и O, незамещенным или замещенным одним =O, и связанной с сульфонамидной группой через один из атомов углерода бензольного кольца;

R представляет собой H или -CH₃;

x равен 0 или 1;

y равен 2 или 3,

и его фармацевтически приемлемые соли,

при условии, что

если x равен 0, а y равен 2, то D представляет собой нафтил, незамещенный или замещенный одним атомом галогена, и

если R представляет собой -CH₃, то А не является незамещенным или замещенным фенилом.

2. Соединение по п.1, где А представляет собой фенил, незамещенный или замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из атома галогена, С₁-С₃-алкила, С₁-С₃-алкилокси, ОН и фенила.

3. Соединение по п.1, где А представляет собой 9- или 10-членную бициклическую группу, присоединенную к -(O)_x-(CH₂)_y- через один из ее ароматических атомов углерода, состоящую из бензольного кольца, конденсированного с 5-членным гетероароматическим кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N и O, где если такое гетероароматическое кольцо содержит 2 гетероатома, то по меньшей мере один представляет собой N, и где такая бициклическая группа незамещена или замещена атомом галогена.

4. Соединение по п.1, где А представляет собой 9- или 10-членную бициклическую группу, присоединенную к -(O)_x-(CH₂)_y- через один из ее ароматических атомов углерода, состоящую из бензольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным неароматическим гетероциклическим кольцом, имеющим 1 или 2 атома O, где гетероциклическое кольцо незамещено или замещено одним или несколькими С₁-С₃-алкилами.

5. Соединение по любому пп.1-4, где D представляет собой фенил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₄-алкила, C₁-C₃-алкилокси, галоген-C₁-C₃-алкила, галоген-C₁-C₃-алкилокси, атома галогена, -CN и фенила.

6. Соединение по любому пп.1-4, где D представляет собой нафтил, незамещенный или замещенный одним атомом галогена.

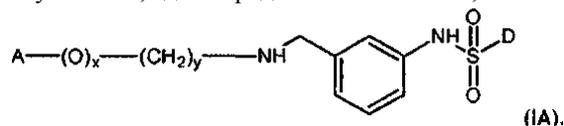
7. Соединение по любому пп.1-4, где D представляет собой тиофен, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₃-алкила, атома галогена и 5-членного гетероароматического кольца, имеющего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, где если такое гетероароматическое кольцо содержит 2 гетероатома, то по меньшей мере один представляет собой N.

8. Соединение по любому пп.1-4, где D представляет собой бициклическую группу, состоящую из имидазольного кольца, конденсированного с 5-членным неароматическим карбоциклическим кольцом, связанную с сульфонамидной группой через один из его ароматических атомов углерода.

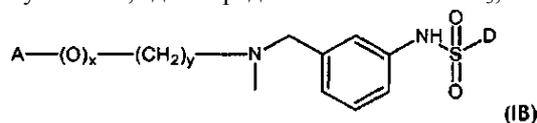
9. Соединение по любому пп.1-4, где D представляет собой бициклическую группу, состоящую из бензольного кольца, конденсированного с 5-членным гетероароматическим кольцом, имеющим 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S, где если такое гетероароматическое кольцо содержит 2 гетероатома, то по меньшей мере один представляет собой N, и где бициклическая группа незамещена или замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₃-алкила и атома галогена, и связанную с сульфонамидной группой через один из его ароматических атомов углерода.

10. Соединение по любому пп.1-4, где D представляет собой бициклическую группу, состоящую из бензольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным неароматическим кольцом, имеющим 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N и O, незамещенным или замещенным одним =O, и связанную с сульфонамидной группой через один из атомов углерода бензольного кольца.

11. Соединение по любому пп.1-10, где R представляет собой H, имеющее общую формулу (IA)



12. Соединение по любому пп.1-10, где R представляет собой -CH₃, имеющее общую формулу (IB)



13. Соединение по любому пп.1-12, где x равен 1, а y равен 2 или x равен 0, а y равен 3.

14. Соединение по п.13, где x равен 1, а y равен 2.

15. Соединение по п.13, где x равен 0, а y равен 3.

16. Соединения по п.6, где x равен 0, а y равен 2.

17. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

- N-[3-[(фенилэтиламино)метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
- N-[3-[(2-феноксипропиламино)метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
- N-[3-[(3-фенилпропиламино)метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
- N-[3-[[2-(3-фторфеноксипропиламино)метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
- N-[3-[[3-(3-фторфеноксипропиламино)метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
- N-[3-[[2-(3-хлорфенил)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
- N-[3-[[2-(3-хлорфеноксипропиламино)метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
- N-[3-[[2-(3-метилфенил)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
- N-[3-[[2-(2-метоксифенил)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
- N-[3-[[2-(2-метоксифеноксипропиламино)метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
- N-[3-[[2-(3-метоксифенил)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
- N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-4-пропилбензолсульфонамид,
- N-[3-[[2-(3-метоксифеноксипропиламино)метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
- N-[3-[[2-(4-метоксифенил)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
- N-[3-[[2-(4-метоксифеноксипропиламино)метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
- N-[3-[[3-(4-метоксифенил)пропиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
- N-[3-[[2-(3-гидроксифенил)этиламино]метил]фенил]нафталин-2-сульфонамид,
- N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,
- N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-3-фторбензолсульфонамид,
- N-[3-[[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодоксин-5-илокси)этиламино]метил]фенил]-4-

сульфонамид,

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-6,7-дигидро-5Н-пиррол[1,2-а]имидазол-3-сульфонамид,

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-1-метилиндол-4-сульфонамид,

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-1-метилиндол-5-сульфонамид,

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-1,3-бензотиазол-4-сульфонамид,

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-1,3-бензотиазол-5-сульфонамид,

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензофуран-2-сульфонамид,

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензотиофен-3-сульфонамид,

5-фтор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-3-метилбензотиофен-2-сульфонамид,

5-хлор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]-3-метилбензотиофен-2-сульфонамид,

3-хлор-4-фтор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пропилметиламино]метил]фенил]бензолсульфонамид,

и его фармацевтически приемлемые соли.

18. Фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики заболеваний центральной нервной системы, содержащая в качестве активного ингредиента соединение формулы (I) по любому из пп.1-17 в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем(ями) и/или эксципиентом(ами).

