



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112109** (13) **C2**  
(51) МПК (2016.01)

**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

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

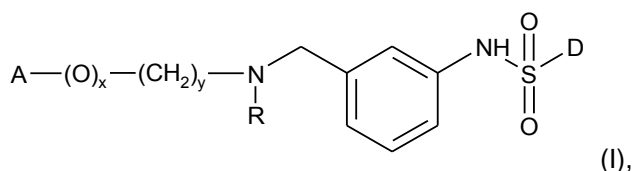
<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2014 11311</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Колачковські Марцін (PL), Марцінковська Моніка (PL), Буцкі Адам (PL), Лизаковські Томаш (PL), Павловські Мацей (PL)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>20.03.2013</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>АДАМЕД СП. З О.О., Pieńków 149, PL-05-152 Czosnów k/Warszawy, Poland (PL)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.07.2016</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Маслова Тетяна Михайлівна, реєстр. №61</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>P.398533</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>WO02078693, A2, 10.10.2002</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>20.03.2012</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>PL</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.11.2014, Бюл.№ 22</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.07.2016, Бюл.№ 14</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/IB2013/052204, 20.03.2013</b>	

**(54) СУЛЬФОНАМІДНІ ПОХІДНІ БЕНЗИЛАМІНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ (ЦНС)**

**(57)** Реферат:

Сульфонамідні похідні бензиламіну загальної формули (I):

UA 112109 C2



де А являє собою: феніл, не заміщений або заміщений одним замісником, вибраним з групи, до складу якої входить атом галогену, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкокси, ОН і феніл; або 9-або 10-членну біциклічну групу, зв'язану з -(О)<sub>х</sub>-(СН<sub>2</sub>)<sub>у</sub>-через один з її ароматичних атомів вуглецю, що складається з бензольного кільця, з'єднаного з: 5-членним гетероароматичним кільцем, що містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з групи, що складається з N і O, при цьому, якщо таке гетероароматичне кільце містить 2 гетероатоми, то принаймні одним з них є N, і така біциклічна група є не заміщеною або заміщеною атомом галогену; або 5-або 6-членним неароматичним гетероциклічним кільцем, що має 1 або 2 атоми O, при цьому гетероциклічне кільце є не заміщеним або заміщеним одним або кількома С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкілами; D являє собою групу, вибрану з переліку речовин, до якого входять: феніл, не заміщений або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, до складу якої входять С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкілокси, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкіл, галоген-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкілокси, атом галогену, -CN і феніл; нафтил, не заміщений або заміщений одним атомом галогену; тіофен, не заміщений або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, до складу якої входять С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкіл, атом галогену і 5-членне гетероароматичне кільце, що має 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з N і O, при цьому, якщо таке гетероароматичне кільце містить 2 гетероатоми, то принаймні одним з них є N; біциклічна група, до складу якої входить кільце імідазолу, з'єднане з 5-членним неароматичним карбоциклічним кільцем, зв'язаним з половинною сульфонамідною часткою через одного з його ароматичних атомів вуглецю; біциклічна група, до складу якої входить бензольне кільце, з'єднане з 5-членним гетероароматичним кільцем, що має 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з групи, що складається з N, O і S, причому, якщо таке гетероароматичне кільце містить 2 гетероатоми, то принаймні одним з них є N, і біциклічна група є не заміщеною або заміщеною одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, до складу якої входять С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкіл і атом галогену, і з'єднана з половинною сульфонамідною часткою через один з її ароматичних атомів вуглецю; і біциклічна група, до складу якої входить бензольне кільце, з'єднане з 5-або 6-членним неароматичним гетероциклічним кільцем, що має 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з групи, яка складається з N і O, що не заміщено або заміщено одним =O і з'єднано з половинною сульфонамідною часткою через один з атомів вуглецю бензольного кільця; R являє собою H або -CH<sub>3</sub>; x є 0 або 1; y є 2 або 3; і фармацевтично прийнятні солі та сольвати, за умови, що, якщо x є 0, а y є 2, то D є нафтилом, не заміщеним або заміщеним одним атомом галогену, а якщо R являє собою -CH<sub>3</sub>, то A є не заміщеним або заміщеним фенілом. Сполуки можуть бути застосовані для лікування або для профілактики захворювань центральної нервової системи.

### Галузь винаходу

Даний винахід відноситься до нових сульфонамідних похідних бензиламіну, які мають спорідненість до дофамінергічних, серотонінергічних, адренергічних рецепторів, способу їх виготовлення, фармацевтичних композицій, які їх містить, і до їх застосування. Сполуки можуть

5 застосовуватися для лікування захворювань центральної нервової системи (ЦНС), таких як шизофренія, біполярний афективний розлад, депресія, стан тривоги, порушення сну або хвороба Альцгеймера.

### Стан рівня техніки

Захворювання центральної нервової системи вважаються глобальною та інтенсивно поширюваною медичною проблемою. Кількість людей, які страждають від цих захворювань, постійно зростає, особливо в високорозвинених країнах і країнах, що інтенсивно розвиваються. Близько 20% населення у високорозвинених суспільствах страждає від захворювань ЦНС. При цьому вартість лікування таких захворювань становить майже 35% від загальної суми витрат на лікування всіх хвороб в семи країнах, які вважаються найбільшими фармацевтичними ринками.

15 Серед усіх психічних захворювань головними є шизофренія, біполярний афективний розлад, депресія, стан тривоги, порушення сну і різні залежності. Серед багатьох інших, основними неврологічними захворюваннями є хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, епілепсія і різні захворювання, що супроводжуються больовим синдромом.

Антипсихотичні препарати, які є головними при лікуванні шизофренії, діляться на два основні класи, в залежності від їх схильності до створення побічних неврологічних ефектів після довготривалого лікування. Звичайні антипсихотичні препарати, такі як хлорпромазин (аміназин) і галоперидол, викликають після повторного введення різні екстрапірамідальні побічні ефекти (ЕПЕ), включаючи симптоми, подібні до хвороби Паркінсона і пізньої дискінезії. Повторне лікування так званими атипovими антипсихотичними препаратами, такими як клозапін, рисперидон, оланзапін, кветіапін, зипразидон і арипіпразол, пов'язане з більш низьким рівнем неврологічних побічних ефектів. Типові антипсихотичні препарати знижують наявність позитивних симптомів, не зменшуючи при цьому негативних симптомів і когнітивних дисфункцій. У людей підвищуються плазмові рівні пролактину і спостерігається збільшення ваги, що, потенційно, становить загрозу розвитку метаболічного синдрому. Атипovі антипсихотичні

20 препарати ефективно знижують позитивні симптоми, а також, в деякій мірі, негативні симптоми і когнітивні порушення, створюючи менш серйозні екстрапірамідальні побічні ефекти ЕПЕ. Атипovі антипсихотичні препарати розрізняються за ступенем своєї схильності до підвищення плазмового рівня пролактину в організмі людини. Типові антипсихотичні препарати блокують рецептори дофаміну D2 в мезолімбічній і нігостріатній системах. Цей механізм відповідає за

25 антипсихотичний ефект (зниження позитивних симптомів), а також індукування ЕПЕ. Клінічна підтримка гіпотези про антипсихотичну лікувальну дію дофаміну була забезпечена виявленнями позитронно-емісійною томографією (ПЕТ) великої зайнятості рецептора дофаміну D2 в стріатумі пацієнтів, чутливих до лікування різними антипсихотичними препаратами. Пацієнти з хорошою реакцією демонструють зайнятість рецепторів дофаміну D2 більш ніж на 65% (Nord M, Farde L.

40 Antipsychotic occupancy of dopamine receptors 1N schizophrenia (Антипсихотична зайнятість дофамінових рецепторів при шизофренії). CNS Neuroscience & Therapeutics. 2010;17:97). Поява ЕПЕ, мабуть, пов'язана з більш високою зайнятістю дофамінових D2-рецепторів (вище 80%). Атипovі антипсихотичні препарати, звані також антипсихотичними препаратами другого покоління, мають клінічні підтвердження для лікування психозів і маній. Кожен препарат має

45 унікальний фармакодинамічний і фармакокінетичний профіль. Деякі атипovі антипсихотичні препарати мають додатковий антидепресивний, ансіолітичний або гіпнотичний профіль (Schwartz T.L., Stahl S.M., CNS Neurosci. Ther.; 17(2), 110-7, 2011).

В принципі, атипovі антипсихотичні препарати мають потужний антагонізм рецептора серотоніну 5-HT 2A по відношенню до слабшого антагонізму рецептора дофаміну D2. Дана фармакодинамічна властивість є основою "атиповості" (Meltzer H.Y., Neuropsychopharmacology; 1, 193-6, 1989). Антагонізм рецепторів 5-HT 2A, ймовірно, забезпечує більшу дофамінову активність і нейротрансмісію в нігостріатній системі, щоб уникнути ЕПЕ. Цей же механізм може забезпечити незначне поліпшення показника негативних симптомів, а 5-HT2 антагонізм у тубероінфундибулярному шляху (тракті) може допомогти уникнути гіперпролактинемії (Schwartz T.L., Stahl S.M., CNS Neurosci. Ther.; 17(2), 110-7, 2011).

50

Атипovі антипсихотичні препарати не виправдали первинних очікувань щодо поліпшення показників негативних симптомів і когнітивних порушень при шизофренії. Тому в даний час досліджується більш широкий спектр молекулярних мішеней для створення нових лікарських препаратів, спрямованих на лікування шизофренії (Gray, J.A., Roth B.L.; Schizophr. Bull; 33(5, 1100-19, 2007).

60

Дофамінергічні рецептори D2 є основним біологічним об'єктом антипсихотичної терапії. Визнаним фактом є те, що блокада вказаних рецепторів в мезолімбічній системі відповідає за антипсихотичну активність нейролептиків, зокрема, для запобігання позитивних симптомів. Всі антипсихотичні препарати, використовувані в даний час виявляють, принаймні, помірний

5 спорідненість до дофамінових D2-рецепторів. Тим не менш, блокада цих рецепторів в нігріостріатній системі, якщо не компенсується частковим агонізмом до вказаних рецепторів або впливом інших рецепторів (5-НТ 2А, 5-НТ1А, альфа2с), може бути причиною екстрапірамідальних розладів, таких як медикамент-індукований паркінсонізм, і в межах туберо-інфундибулярного шляху - від гіперпролактинемії (Miyamoto S. et al., *Mol. Psychiatry*; 10(1), 79-104, 2005). Дофамінергічні рецептори D3 локалізовані в лімбічній області кори головного мозку і, таким чином, преференційна блокада цих рецепторів передбачає локально-селективну антидофамінергічну активність. Це призводить до підвищення ефективності зниження позитивних симптомів шизофренії, уникаючи застосування блокади екстрапірамідальної системи і, отже, знижує ризик розвитку основного побічного ефекту, а саме, синдрому

10 псевдопаркінсона. Крім того, ряд даних доклінічних досліджень дають можливість припустити, що антагонізм дофамінових рецепторів D3 є більш ефективним в ослабленні негативних симптомів шизофренії і покращує стан робочої пам'яті.

Серотонінергічні нейрони взаємодіють з дофамінергічними нейронами. Антагоністична активність антипсихотичних препаратів проти серотонінергічних рецепторів типу 5-НТ2А може стимулювати вивільнення дофаміну в екстрапірамідальних, туберо-інфундибулярних системах і префронтальній корі головного мозку, але не в лімбічній системі, що може призвести до полегшення небажаних екстрапірамідальних симптомів і гіперпролактинемії, спричинених блокадою рецепторів D2, і до збільшення ефективності дії препарату проти деяких негативних симптомів шизофренії, без підвищення позитивних симптомів.

Вважається, що висока спорідненість до 5-НТ2А-рецепторів, що є вищою, ніж до D2-рецепторів, є однією з причин атиповості антипсихотичних препаратів другого покоління. Ефекти, аналогічні тим, які спричинені блокадою 5-НТ2А рецепторів, досягаються шляхом стимуляції серотонінових рецепторів типу 5-НТ1А (арипіразолу, зипразидону). Передбачається, що стимуляція 5-НТ1А-рецепторів бере участь в антипсихотичному ефекту в поєднанні з

25 блокадою рецептору D2, особливо, що стосується профілю безпеки препарату, а також сприяє подоланню агресії і когнітивних симптомів шизофренії (Kim D. et al., *Neurotherapeutics*, 6(1), 78-85, 2009).

Серотонінергічні рецептори типу 5-НТ6 локалізовані, виключно, в центральній нервовій системі (ЦНС). При цьому локалізація рецепторів 5-НТ6 в лімбічній і корковій областях мозку, досить сильна спорідненість і антагоністична активність деяких антипсихотичних засобів (клозапін, оланзапін, сертиндол) і антидепресантів (міансерин, амітриптилін) на рецепторах 5-НТ6 наводять на думку про можливу участь їх у патофізіології та лікуванні захворювань ЦНС. Дані, недавно опубліковані в літературі, вказують на те, що блокада рецепторів 5-НТ6 може бути причетна до прокогнітивного ефекту, завдяки збільшенню холінергічної трансмісії, антидепресивної активності, завдяки посиленню норадренергічної і дофамінергічної активності, а також причетна до анксиолітичного ефекту.

Очевидним є те, що рецептор 5-НТ6 виявився дуже цікавою молекулярною мішенню, і антагоністи даного рецептора можуть розглядатися в якості потенційних лікарських препаратів для лікування захворювань, що характеризуються когнітивними порушеннями, таких як хвороба

45 Альцгеймера, шизофренія, депресія, стан, що супроводжується почуттям тривоги (Liu K., Robichaud A., *Drug Development Research* 70,145-168, 2009; Wesolowska, A; Nikiforuk, A, *Neuropharmacology* 52(5), 1274-83).

Крім того, антагоністи рецепторів 5-НТ6 були продемонстровані в якості речовин, що беруть активну участь у процесі скорочення споживання їжі і зниження маси тіла відповідно до клінічно підтвердженої схеми, яка сумісна з посиленням відчуття ситості. Тому в даний час кілька сполук з рецептора-5-НТ6-антагоністичною активністю проходять клінічні дослідження на предмет лікування ожиріння (Heal D. et al., *Pharmacology therapeutics*, 117(2), 207-231, 2008).

Інтенсивні дослідження, що проводяться з 1993 року, вказують на те, що серотонінергічні рецептори 5-НТ7 можуть відігравати певну роль у контролі циркадних ритмів, сну, терморегуляції, когнітивних процесів, больових відчуттів і мігрені, а також у збудливості нейронів. Сильна спорідненість і антагоністична активність деяких антипсихотичних препаратів і антидепресантів на рецепторах 5-НТ7 дають можливість припустити існування потенційної участі зазначених рецепторів у патогенезі багатьох нервово-психічних розладів. Беручи до уваги поведінкові дані, представлені в літературі, було встановлено, що селективні антагоністи

60 рецепторів 5-НТ7 спричиняють активний антидепресивний і анксиолітичний стан у щурів і

мишей (Wesołowska A. et al., *Neuropharmacology* 51, 578-586, 2006). Використовуючи мишачі моделі антипсихотичної активності, Galici і співавтори показали, що селективний антагоніст SB-269970 рецептора 5-HT<sub>7</sub> також може спричинювати ефекти, подібні антипсихотичним (Galici R. et al., *Behav. Pharmacol.*; 19(2), 153-9, 2008).

Серотонінергічний рецептор 5-HT<sub>2C</sub> і гістамінергічні рецептори H<sub>1</sub>, локалізовані в гіпоталамусі, відіграють важливу роль у регулюванні споживання їжі. Блокада обох типів вказаних рецепторів, виконана антипсихотичними препаратами, найбільш тісно корельована з підвищеним ризиком збільшення ваги і цукрового діабету. З іншого боку, блокада рецепторів 5-HT<sub>2C</sub>, локалізованих, в основному, в областях кори головного мозку і в гіпокампі, стріатумі, септальних ядрах, ядрах таламуса і середнього мозку, може призвести до сприятливого антидепресивного і прокогнітивного ефектів. У чорній субстанції рецептори 5-HT<sub>2C</sub> локалізовані спільно з γ-аміномасляною кислотою (GABA), вказуючи на те, що вони забезпечують непрямий контроль дофамінергічної трансмісії.

Отже, блокада рецепторів 5-HT<sub>2C</sub> разом з блокадою рецептора 5-HT<sub>2A</sub> може призвести до потенціювання рецептор D<sub>2</sub> - опосередкованого тонік - інгібуючого контролю дофамінергічної проєкції, при цьому забезпечується захисний ефект проти екстрапірамідальних симптомів (Kim D. et al., *Neurotherapeutics*, 6(1), 78-85, 2009). Блокада гістамінергічного рецептора H<sub>1</sub>, спричинена антипсихотичними препаратами, може бути причетна до седативного ефекту, що є клінічно сприятливим при контролі збудження, яким супроводжується гостра фаза психозу. Існує ймовірність того, що одночасне зниження спорідненості нової молекули для обох типів зазначених рецепторів може з'явитися елементом, який попереджає ризик отримання надмірної маси тіла. Тим не менш, повна ліквідація спорідненості для цих рецепторів, не може розглядатися як необхідність, в силу певних переваг блокади рецепторів 5-HT<sub>2C</sub> і H<sub>1</sub>.

Блокада адренергічних рецепторів альфа-1, незважаючи на можливі несприятливі периферичні ефекти, пов'язані з гіпотонією, може позитивно впливати на центральну нервову систему, включаючи зниження ризику екстрапірамідальних побічних ефектів, які можуть бути викликані антипсихотичними препаратами. Це може бути пов'язано зі взаємодією норадренергічних і серотонінергічних нейронів (Horacek J. et al., *CNS Drugs*, 20(5), 389-409, 2006).

Через важливу роль холінергічної системи в когнітивних процесах, дослідження, що проводяться, спрямовані на пошук речовин, які можуть безпосередньо або опосередковано посилювати активність холінергічної системи. Такими речовинами є речовини, які являють собою агоністів обраних підтипів нікотинічних і мускаринових рецепторів і антагоністів рецепторів 5-HT<sub>6</sub>. З іншого боку, потенційні прокогнітивні ефекти, спричинені взаємодією з зазначеними вище рецепторами, можуть бути приховані холінолітичною активністю. Таким чином, технічна задача, на яку спрямовано даний винахід, полягає у створенні речовин, вільних від антагоністичних властивостей, спрямованих проти холінергічних рецепторів. Більш того, вирішення зазначеної вище технічної задачі дозволяє усунути багато небажаних периферичних ефектів, пов'язаних з вегетативною нервовою системою, наприклад, запори, сухість у роті або тахікардію (Miyamoto S. et al., *Mol. Psychiatry*; 10(1), 79-104, 2005).

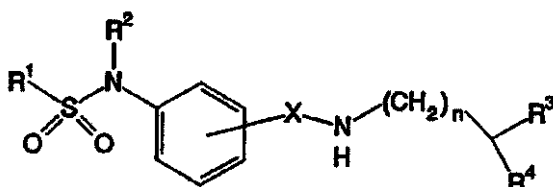
Крім того, було виявлено, що мускаринові рецептори M<sub>3</sub> беруть участь у контролі секреції інсуліну, а їх активація спонукає підшлункову залозу секретувати інсулін. Отже, існує ймовірність того, що блокада рецепторів M<sub>3</sub> може виявитися несприятливою з точки зору ризику розвитку цукрового діабету типу II у пацієнтів, які отримували лікування із застосуванням антипсихотичних препаратів другого покоління (наприклад, оланзапіну, клозапіну, кветіапіну). Останні дослідження орієнтовані на речовини, вільні від цього небажаного ефекту. (Silvestre J.S., Prous J., *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*; 27(5), 289-304, 2005).

Іншими серйозними побічними ефектами, викликаними антипсихотичними препаратами, наприклад, сертиндолом і зипрасидоном, є серцеві аритмії, пов'язані із затримкою реполяризації кардіоміоцитів. Цей стан з'являється на електрокардіограмах (ЕКГ) у вигляді пролонгованого коригованого інтервалу QT (QTc), що найчастіше спричинюється речовинами, які блокують калієві канали hERG. З метою запобігання введенню в канали, що розвиваються, лікарського засобу з проаритмогенним потенціалом, на самому ранньому етапі дослідження нові речовини перевіряються *in vitro* на їх здатність до блокування калієвих каналів hERG, застосовуючи електрофізіологічні методи (Recanatini M. et al., *Med. Res. Rev.*, 25(2), 133-66, 2005).

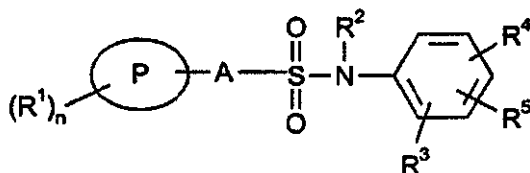
Незважаючи на успіхи, досягнуті в розробці антидепресантів, все ще існує нагальна необхідність у вирішенні задач, пов'язаних із задоволенням клінічних потреб з точки зору ефективності і побічних ефектів антидепресантів. Ці потреби поширюються на великий діапазон діяльності, починаючи від ефективності лікування резистентних хворих (близько 30%) на стадії

наступу на хворобу і закінчуючи скороченням побічних ефектів, таких як сексуальна дисфункція, шлунково-кишкові розлади, седативний ефект, збільшення ваги. Існує багато концептуальних підходів до вирішення задачі поліпшення існуючих фармакологічних засобів модуляції нейротрансмісії біогенних амінів або комбінуванням механізмів, або, як альтернатива, селективним стимулюванням/блокуванням підтипів рецепторів, що можуть спричинити підвищення ефективності або зниження побічних ефектів. Одним з них є застосування комбінованих терапевтичних методик, що мають достоїнства, пов'язані з селективними інгібіторами зворотного захвату серотоніну (SSRIs) (блокаторами транспортера серотоніну), але при цьому характеризуються імовірністю поліпшення ефективності та зменшення побічних ефектів за рахунок наявності додаткового механізму, що залучає блокаду рецепторів 5-HT 2A або 5-HT 2C (Millan M., *Neurotherapeutics*, 6(1), 53-77, 2009). Антагоністи рецептора 5-HT 2A, введені окремо, можуть викликати антидепресивну активність, при цьому, їх введення спільно з селективними інгібіторами зворотного захвату серотоніну супроводжується підвищенням антидепресивного ефекту. Механізм такої взаємодії може сприяти подальшому підвищенню позаклітинних рівнів серотоніну, вироблених, коли селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну вводяться з антагоністами 5-HT 2A. Крім того, блокада рецепторів 5-HT 2A є частиною фармакологічного профілю антидепресивних лікарських засобів, таких як міансерин і міртазапін. Пресинаптичні рецептори 5-HT 1A асоціюються з ризиком депресивної поведінки, і їх блокада посилює ефекти SSRIs. Постсинаптичні рецептори 5-HT 1A істотно необхідні для порушення антидепресивної дії агоністів рецептора 5-HT 1A і, можливо, SSRIs. Таким чином, частковий агонізм рецепторів 5-HT 1A є переважною властивістю нових молекул, тим більше, що цей механізм відбувається в легалізованому анксиолітичному буспіرونу і антидепресанті/анксиолітичному тандоспіرونу. Хоча впровадження нових психотропних препаратів (серед інших нарколептиків, антидепресантів, бензодіазепінів, інгібіторів ацетилхолінестерази) з 50-х років XX століття було безперечним проривом, лікування нервово-психічних розладів ще далеко недосконале як через недостатньо високу ефективність, так і з причини широкого спектру побічних ефектів, спричинених препаратами, доступними для застосування. Ці недоліки є викликом для сучасної фармакотерапії і є точкою докладання зусиль для пошуку нових, більш ефективних психотропних препаратів.

В публікації WO96/40100 були описані похідні арилсульфонамідів, які діють як інгібітори фактора Ха і які є корисними для лікування артеріальних і венозних обтуруючих тромбозних порушень, запалень, раку і нейродегенеративних хвороб.

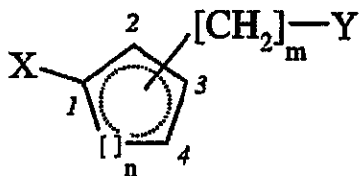


В публікації WO98/27081 були розкриті сульфонаміди наступної загальної формули

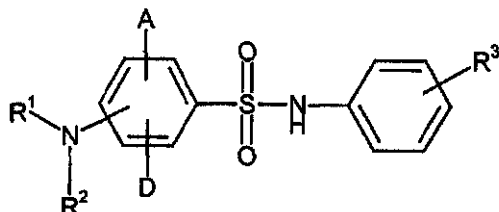


Вказані вище сполуки проявляють антагоністичну активність по відношенню до рецепторів 5-HT6 і є потенційно корисними для лікування захворювань центральної нервової системи (ЦНС), наприклад, відчуття тривоги, депресії, епілепсії, хвороби Альцгеймера і т.п.

Велика група сполук, що мають спорідненість до СуР - протеїнів і є потенційно корисними, наприклад, для лікування неврологічних захворювань, була описана в публікації WO02/44126:

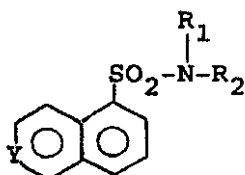


У патентному документі DE10053794 були розкриті похідні сульфонаміду наступної формули:



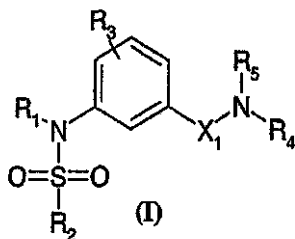
- 5 Згадані вище сполуки проявляють антагоністичну активність по відношенню до рецепторів 5-HT6 і є потенційно корисними для лікування захворювань ЦНС.

Патентний документ GB2228933A розкриває сполуки, які характеризуються активністю, що проявляється у релаксації гладкого м'язу кровеносної судини, а тому є потенційно корисними як судинорозширюючі засоби або як засоби, що покращують мозковий кровообіг.



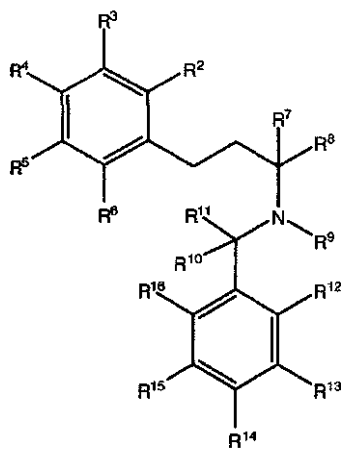
10

У публікації WO2010/023448 розкрито третинні похідні сульфонаміду наступної формули:



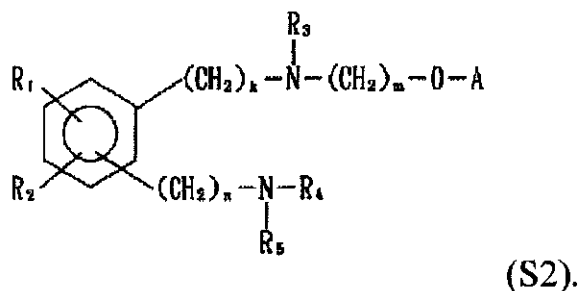
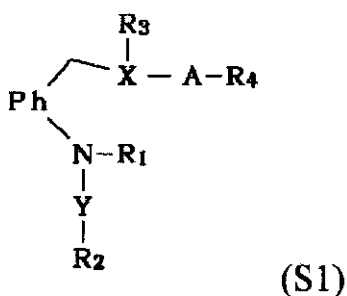
Вказані вище сполуки діють як інгібітори калієвих каналів і є корисними для лікування аутоімунних захворювань, хронічних запалень і розладів процесу метаболізму.

- 15 Публікація WO2010/118055 розкриває сполуки наступної загальної формули:

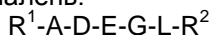


які є корисними для інгібування, лікування і покращення стану при когнітивних розладах та/або при хворобі Альцгеймера.

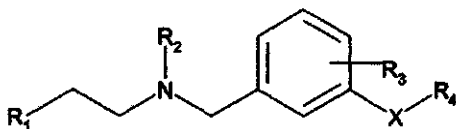
У патентних документах JP6072979 (загальна формула S1) і JP6107614 (загальна формула S2) розкриті похідні сульфонамідів, корисні як противиразкові засоби:



- 5 У патентних документах DE19837638 і DE19740785 розкрито дуже велику групу сполук (загальна формула яких наведена нижче), які є корисними для лікування, наприклад, нейродегенеративних захворювань, церебральної ішемії, інфекцій, автоімунних хвороб, запалень.

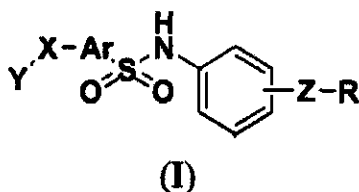


- 10 Публікація WO02/078693 розкриває арилетилбензиламіни наступної загальної формули:



Названі вище сполуки мають високу спорідненість до рецепторів 5-HT<sub>6</sub> і тому є корисними для лікування захворювань ЦНС.

- 15 У патентному документі CN101817767A розкриті сполуки наступної загальної формули, які є корисними для лікування хвороб, опосередкованих рецептором GPR40, таких як діабет або рак молочної залози:



Ні одна з наведених публікацій не розкриває особливої групи сполук - сульфонамідних похідних бензиламіну, які розкриті у даному винаході.

- 20 **Задача винаходу**

Задачею даного винаходу є створення нових сполук, потенційно придатних для лікування захворювань центральної нервової системи.

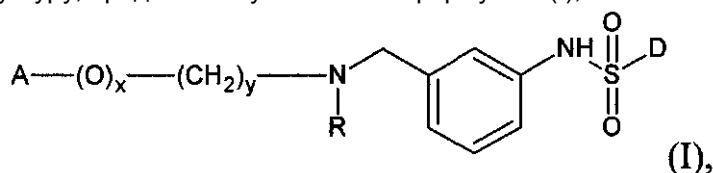
- 25 Іншою технічною задачею, на вирішення якої спрямовано даний винахід, є створення нових сполук, корисних для лікування захворювань центральної нервової системи, що, в порівнянні з використовуваними в даний час лікарськими засобами, характеризуються більш високою ефективністю.

І ще однією технічною задачею даного винаходу є створення нових сполук, корисних для лікування захворювань центральної нервової системи, які дозволили б усунути або звести до мінімуму побічні ефекти, пов'язані з терапевтичними засобами, що застосовуються в даний час.



## Розкриття винаходу

Даний винахід стосується нових сульфонамідних похідних бензиламіну, що мають структуру, представлену загальною формулою (I),



5 Де

А являє собою:

- феніл, не заміщений або заміщений одним замісником, вибраним з групи, до складу якої входить атом галогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкіл,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкокси, OH і феніл; або

10 - 9- або 10-членну біциклічну групу, зв'язану з  $-(\text{O})_x-(\text{CH}_2)_y-$  через одного з її ароматичних атомів вуглецю, що складається з бензольного кільця, злитого з:

- 5-членним гетероароматичним кільцем, що містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з групи, що складається з N і O, при цьому, якщо таке гетероароматичне кільце містить 2 гетероатоми, то, принаймні, одним є N, і така біциклічна група є не заміщеною або заміщеною атомом галогену; або

15 - 5- або 6-членним не ароматичним гетероциклічним кільцем, що має 1 або 2 атоми O, при цьому гетероциклічне кільце є не заміщеним або заміщеним одним або кількома  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкілами;

D являє собою групу, вибрану з переліку, до якого входять:

20 - феніл, не заміщений або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, до складу якої входять  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкіл,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкілокси, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкілокси, атом галогену, -CN і феніл;

- нафтил, не заміщений або заміщений одним атомом галогену;

25 - тіофен, не заміщений або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, до складу якої входять  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкіл, атом галогену, 5-членне гетероароматичне кільце, що має 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з N і O, при цьому, якщо таке гетероароматичне кільце містить 2 гетероатоми, то, принаймні, одним є N;

- біциклічна група, до складу якої входить кільце імідазолу, злите з 5-членним не ароматичним карбоциклічним кільцем, зв'язаним з половинною сульфонамідною часткою через одного з його ароматичних атомів вуглецю;

30 - біциклічна група, до складу якої входить бензольне кільце, злите з 5-членним гетероароматичним кільцем, що має 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з групи, що складається з N, O і S, причому, якщо таке гетероароматичне кільце містить 2 гетероатоми, то, принаймні, одним з них є N, а біциклічна група є не заміщеною або заміщеною одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, до складу якої входять  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкіл і атом галогену, і зв'язана з половинною сульфонамідною часткою через одного з її ароматичних атомів вуглецю; і

35 - біциклічна група, до складу якої входить бензольне кільце, злите з 5-або 6-членним не ароматичним гетероциклічним кільцем, що має 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з групи, що складається з N і O, що не заміщено або заміщено одним =O і зв'язано з половинною сульфонамідною часткою через одного з атомів вуглецю бензольного кільця;

R являє собою H або  $-\text{CH}_3$ ;

x є 0 або 1;

y є 2 або 3;

і фармацевтично прийнятні солі та їх сольвати,

45 за умови, що

якщо x є 0, а y є 2, то D є нафтилом, не заміщеним або заміщеним одним атомом галогену, а якщо R являє собою  $-\text{CH}_3$ , то A є не заміщеним або заміщеним фенілом.

Одну групу сполук за даним винаходом представляють сполуки формули (I), де A являє собою феніл, не заміщений або заміщений одним замісником, вибраним з групи, до складу якої входить: атом галогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкіл,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкілокси, OH і феніл.

50 Іншою групою сполук за даним винаходом є сполуки формули (I), де A являє собою 9- або 10-членну біциклічну групу, приєднану до  $-(\text{O})_x-(\text{CH}_2)_y-$  через один з її ароматичних атомів вуглецю, що містить бензольне кільце, злите з:

55 - 5-членним гетероароматичним кільцем, що містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з групи, до складу якої входять N і O, при цьому, якщо таке гетероароматичне кільце

містить 2 гетероатоми, то, принаймні, одним з них є N, і така біциклічна група є не заміщеною або заміщеною атомом галогену; або

- 5- або 6-членним не ароматичним гетероциклічним кільцем, що має 1 або 2 атоми O, при цьому гетероциклічне кільце є не заміщеним або заміщеним одним або кількома C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілами.

Іншою групою сполук є сполуки формули (I), де A являє собою 9- або 10-членну біциклічну групу, приєднану до -(O)<sub>x</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>- через один з її ароматичних атомів вуглецю, що містить бензольне кільце, злите з 5-членним гетероароматичним кільцем, яке містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з групи, що складається з N і O, при цьому, якщо таке гетероароматичне кільце містить 2 гетероатоми, то, принаймні, одним з них є N, і така біциклічна група є не заміщеною або заміщеною атомом галогену.

Переважно, в даній групі A являє собою 1H-індоліл, зокрема, 1H-індол-4-іл, 1,2-бензоксазоліл, зокрема, 1,2-бензоксазол-3-іл, переважно, заміщений атомом галогену, таким, як 6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл.

Ще однією групою сполук є сполуки формули (I) за даним винаходом, де A являє собою 9- або 10-членну біциклічну групу, приєднану до -(O)<sub>x</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>- через один з її ароматичних атомів вуглецю, що містить бензольне кільце, злите з 5- або 6-членним не ароматичним гетероциклічним кільцем, яке містить 1 або 2 атоми O, при цьому гетероциклічне кільце є не заміщеним або заміщеним одним або кількома C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілами. Переважно, у даній групі A являє собою 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксаніл, зокрема, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-5-іл або 2,3-дигідро-1-бензофураніл, переважно заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілом, зокрема 2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-7-іл (також відомий як: 2,2-диметил-3H-бензофуран-7-іл).

Ще в одній групі сполук формули (I) за даним винаходом D являє собою феніл, не заміщений або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, до складу якої входять C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілокси, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілокси, атом галогену, -CN і феніл. Переважно, D в даній групі сполук являє собою феніл, не заміщений або заміщений одним або двома замісниками незалежно вибраними з групи, до складу якої входять: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілокси, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілокси і атом галогену. Зокрема, D в даній групі являє собою феніл, метилфеніл, переважно, 3-метилфеніл, пропілфеніл, переважно, 4-пропілфеніл, метоксифеніл, переважно, 3-метоксифеніл, трифторметоксифеніл, переважно, 4-трифторметоксифеніл, моногалогенфеніл, переважно, 4-фторфеніл, 3-хлорфеніл, 3-бромфеніл або 4-іодфеніл, або дигалогенфеніл, переважно, 3-хлор-4-фторфеніл. Ще одну групу становлять сполуки формули (I), де D являє собою нафтил, не заміщений або заміщений одним атомом галогену. Переважно, в даній групі D являє собою не заміщений нафтил. Нафтил може бути приєднаний до атому сірки сульфонамідної половинної частки в позиції 1 (альфа) або 2 (бета) нафтильного кільця.

Ще одну групу сполук за даним винаходом становлять сполуки формули (I), де D являє собою тіофен, не заміщений або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, до складу якої входять C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, атом галогену і 5-членне гетероароматичне кільце, що має 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з N і O, при цьому, якщо таке гетероароматичне кільце містить 2 гетероатоми, то, принаймні, одним з них є N. Переважно, D в даній групі являє собою не заміщений тіофен. Більш переважно, D в даній групі являє собою тієн-2-іл або тієн-3-іл, особливо, тієн-3-іл.

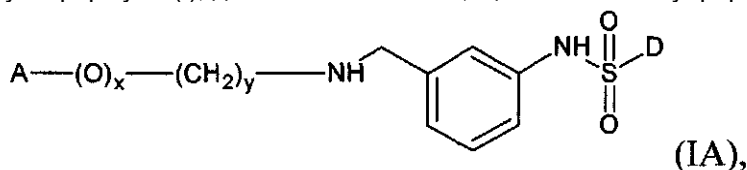
Ще в одній групі сполук формули (I) за даним винаходом D являє собою біциклічну групу, яка включає в себе кільце імідазолу не заміщеного або заміщеного одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, до складу якої входять C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілокси, атом галогену, -CN і феніл.

Ще в одній групі сполук формули (I) за даним винаходом D являє собою біциклічну групу, яка включає в себе кільце імідазолу, злите з 5-членним не ароматичним карбоциклічним кільцем, приєднаним до сульфонамідної половинної частки через одного з своїх ароматичних атомів вуглецю. Переважно, в даній групі сполук D являє собою 6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-a]імідазол-3-іл.

Ще одну групу сполук за даним винаходом становлять сполуки формули (I), де D являє собою біциклічну групу, що складається з бензольного кільця, злитого з 5-членним гетероароматичним кільцем, яке має 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з групи, що складається з N, O і S, при цьому, якщо таке гетероароматичне кільце містить 2 гетероатоми, то, принаймні, одним з них є N, і біциклічна група є не заміщеною або заміщеною одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, до складу якої входять C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл і атом галогену, і приєднаною до сульфонамідної половинної частки через її ароматичні атоми вуглецю. Переважно, в даній групі сполук D являє собою біциклічну групу, до складу якої

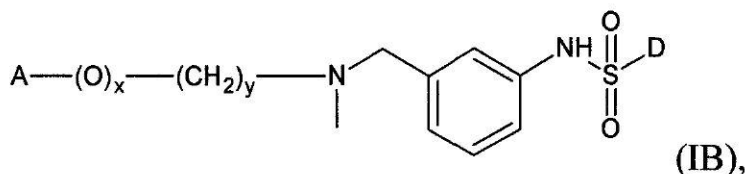
входить бензольне кільце, злите з 5-членним гетероароматичним кільцем, яке має 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з групи, до складу якої входять N і S, що не заміщено або заміщено одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, до складу якої входять C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл і атом галогену. Більш переважно, D у даній групі являє собою 1-метил-індол-4-іл, і-метил-індол-5-іл, бензотіофеніл, зокрема, бензотіофен-3-іл, 5-фтор-3-метил-бензотіофен-2-іл, 5-хлор-3-метил-бензотіофен-2-іл або 1,3-бензоксазол-5-іл.

Ще в одній групі сполук формули (I) за даним винаходом D являє собою біциклічну групу, яка включає в себе бензольне кільце, злите з 5- або 6-членним не ароматичним гетероциклічним кільцем, яке має 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з групи, яка складається з N і O, що не заміщено або заміщено одним =O і приєднано до сульфонамідної половинної частки через один з атомів вуглецю бензольного кільця. Переважно, D в даній групі сполук являє собою не заміщену біциклічну групу, до складу якої входить бензольне кільце, злите з 5-членним не ароматичним гетероциклічним кільцем, що має 2 атоми O, приєднані до сульфонамідної половинної частки через одного з атомів вуглецю бензольного кільця. Переважно, в даній групі сполук D являє собою 1,3-бензодіоксол-5-у1. Особливою групою сполук за даним винаходом є сполуки формули (I), де R являє собою H, що має загальну формулу (IA):



де A, D і x, y мають значення, які визначені вище для формули (I).

Іншою особливою групою сполук формули (I) є сполуки, де R являє собою -CH<sub>3</sub>, що має загальну формулу (IB):



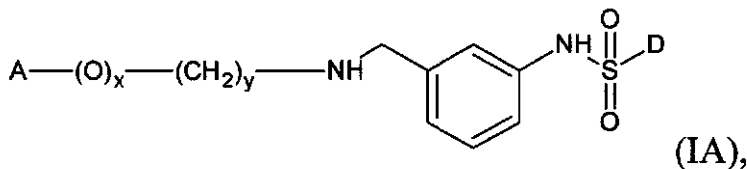
де A, D і x, y мають значення, визначені вище для формули (I).

Ще одною групою сполук є сполуки формули (I) за даним винаходом, де x є 1, а y є 2 або x є 0, а y є 3. Сполуки, що містять пропіловий, (x = 0 і y = 3) або оксиетилловий (x = 1 і y = 2) спейсер володіють прийнятною активністю, яка полягає не тільки в тому, що вони міцно зв'язуються з рецепторами 5-HT<sub>6</sub>, але також міцно зв'язуються з рецепторами D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> і 5-HT<sub>7</sub> (спорідненість середовища). Це не стосується сполук з етиловим спейсером (x = 0 і y = 2), які демонструють сильну спорідненість особливо до рецепторів 5-HT<sub>6</sub>. Така різниця спричинена заданою (оптимальною) відстанню між базисним атомом азоту і ариловою половиною часткою, яку забезпечують у разі застосування спейсерів з 3 одиницями, але не з 2 одиницями.

Для одного з варіантів сполук формул (I), (IA) і (IB) за даним винаходом x є 1, а y є 2. Ще однією групою сполук за винаходом є сполуки формули (IA), де x є 1, а y є 2.

У іншому варіанті для сполук формул (I), (IA) і (IB) x є 0, а y є 3. Ще однією групою сполук за винаходом є сполуки формули (IB), де x є 0, а y є 3.

Одна з груп сполук за винаходом являє собою сполуки формули (I), де R є H, що має загальну формулу (IA):



де A, D і x, y мають значення, визначені вище для формули (I).

В окремому варіанті сполук формули (IA) половинна частка A являє собою феніл, не заміщений або заміщений одним C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілокси. Переважно, у даному варіанті A являє собою феніл або метоксифеніл, зокрема, 3-метоксифеніл.

Ще в одному варіанті сполук формули (IA) половинна частка A, переважно, являє собою 9- або 10-членну циклічну групу, приєднану до -(O)<sub>x</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-через одного з її ароматичних атомів вуглецю, що містить бензольне кільце, злите з:

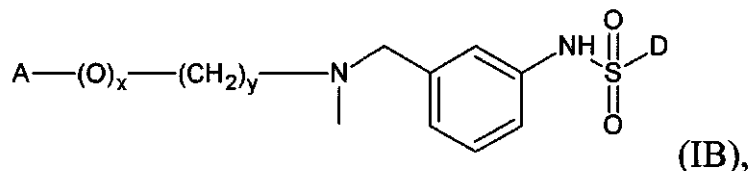
- 5-членним гетероароматичним кільцем, яке містить один атом N, причому, така біциклічна група є не заміщеною; або

- 6-членним не ароматичним гетероциклічним кільцем, яке має 2 атоми O, причому, гетероциклічне кільце є не заміщеним.

У наведеному вище варіанті половинна частка А, переважно, вибрана з групи, до складу якої входять: індоліл, зокрема, 1Н-індол-4-іл, і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл, зокрема, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-іл.

Ще однією групою сполук за винаходом є сполуки формули (IA), де  $x \in 1$ , а  $y \in 2$ .

Іншою групою сполук за винаходом є сполуки формули (I), де R являє собою  $-\text{CH}_3$ , що має загальну формулу (IB):



де А, D і x, y мають значення, визначені вище для формули (I).

У окремому варіанті сполук формули (IB) половинна частка А являє собою 9-членну біциклічну групу, приєднану до  $-(\text{O})_x-(\text{CH}_2)_y-$  через одного з її ароматичних атомів вуглецю, що містить бензольне кільце, злисте з 5-членним гетероароматичним кільцем, яке містить два гетероатоми, незалежно вибрані з групи, що складається з N і O, причому, така біциклічна група є заміщеною атомом галогену. Переважно, А у даному варіанті являє собою 6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл.

Іншим варіантом сполук за винаходом є сполуки формули (IB), де  $x \in 0$ , а  $y \in 3$ .

Як було зазначено, за умови, що  $x \in 0$ , а  $y \in 2$ , то D є завжди нафтилом. Таким чином, одним з варіантів сполук за винаходом є сполуки формули (I), де  $x \in 0$ ,  $y \in 2$ , а D є нафтилом, не заміщеним або заміщеним одним атомом галогену. Ще одним варіантом сполук за винаходом є сполуки формули (IA), де  $x \in 0$ ,  $y \in 2$ , а D є нафтилом. І ще одним варіантом сполук за винаходом є сполуки формули (IB), де  $x \in 0$ ,  $y \in 2$ , а D є нафтилом. У наведених вище варіантах нафтил, переважно, є не заміщеним.

Далі можуть бути наведені наступні специфічні сполуки формули (IA) за даним винаходом:

N-[3-[(фенілетиламіно)метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,

N-[3-[(2-феноксietiламіно)метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,

N-[3-[(3-фенілпропіламіно)метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,

N-[3-[[2-(3-фторфеноксietiламіно)метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,

N-[3-[[3-(3-фторфеноксипропіламіно)метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,

N-[3-[[2-(3-хлорфеніл)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,

N-[3-[[2-(3-хлорфеноксietiламіно)метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,

N-[3-[[2-(3-метилфеніл)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,

N-[3-[[2-(2-метоксифеніл)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,

N-[3-[[2-(2-метоксифеноксietiламіно)метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,

N-[3-[[2-(3-метоксифеніл)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-4-пропіл-бензолсульфонамід,

N-[3-[[2-(3-метоксифеноксietiламіно)метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,

N-[3-[[2-(4-метоксифеніл)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,

N-[3-[[2-(4-метоксифеноксietiламіно)метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,

N-[3-[[3-(4-метоксифеніл)пропіламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,

N-[3-[[2-(3-гідроксифеніл)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]бензолсульфонамід,

N-[3-[[2-(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-3-фтор-бензолсульфонамід,

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-4-фтор-бензолсульфонамід,

4-хлор-N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-бензолсульфонамід,

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-4-іод-бензолсульфонамід,

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-3-метил-бензолсульфонамід,

- N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-3-(трифторметил)бензолсульфонамід,  
 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-3-метокси-бензолсульфонамід,  
 5 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-4-метокси-бензолсульфонамід,  
 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамід,  
 10 3-ціано-N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-бензолсульфонамід,  
 4-ціано-N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-бензолсульфонамід,  
 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-4-феніл-бензолсульфонамід,  
 15 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]тіофен-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]тіофен-3-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-2,5-диметилтіофен-3-сульфонамід,  
 20 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-5-ізоксазол-5-іл-тіофен-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]нафталін-1-сульфонамід,  
 25 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,  
 6-хлор-N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-нафталін-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-1,3-бензодіоксол-5-сульфонамід,  
 30 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-3-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазол-3-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-1-метил-індол-4-сульфонамід,  
 35 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-1-метил-індол-5-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-бензофуран-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]бензотіофен-3-сульфонамід,  
 40 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-5-фтор-3-метилбензотіофен-2-сульфонамід,  
 3-хлор-N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-4-фтор-бензолсульфонамід,  
 45 N-[3-[[2-[(2,2-диметил-3Н-бензофуран-7-іл)окси]етиламіно]метил]феніл]-3-метил-бензолсульфонамід,  
 N-[3-[[2-[(2,2-диметил-3Н-бензофуран-7-іл)окси]етиламіно]метил]феніл]нафталін-1-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-[(2,2-диметил-3Н-бензофуран-7-іл)окси]етиламіно]метил]феніл]-нафталін-2-сульфонамід,  
 50 N-[3-[[2-(1Н-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-3-метилбензолсульфонамід,  
 N-[3-[[2-(1Н-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-4-фенілбензолсульфонамід,  
 N-[3-[[2-(1Н-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]нафталін-1-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(1Н-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,  
 55 N-[3-[[3-(5-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропіламіно]метил]феніл]-3-метил-бензолсульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропіламіно]метил]феніл]нафталін-1-сульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропіламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(3-метилфенокси)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,  
 60 N-[3-[[2-(3-гідроксифенокси)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,

[illegible]

- N-[3-[[2-(1H-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-2-оксо-індолін-5-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(1H-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-a]імідазол-3-  
 сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(1H-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-1-метил-індол-4-сульфонамід,  
 5 N-[3-[[2-(1H-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-1-метил-індол-5-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(1H-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-1,3-бензотіазол-4-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(1H-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-1,3-бензотіазол-5-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(1H-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]бензофуран-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(1H-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]бензотіофен-2-сульфонамід,  
 10 N-[3-[[2-(1H-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]бензотіофен-3-сульфонамід,  
 6-хлор-N-[3-[[2-(1H-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]бензотіофен-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(1H-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-5-метил-бензотіофен-2-сульфонамід,  
 5-фтор-N-[3-[[2-(1H-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-2-метилбензотіофен-3-  
 сульфонамід,  
 15 5-хлор-N-[3-[[2-(1H-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-3-метилбензотіофен-2-  
 сульфонамід,  
 3-хлор-4-фтор-N-[3-[[2-(1H-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]бензолсульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропіламіно]метил]феніл]тіофен-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропіламіно]метил]феніл]тіофен-3-сульфонамід,  
 20 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропіламіно]метил]феніл]-2,5-диметил-тіофен-3-  
 сульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропіламіно]метил]феніл]-1H-індол-5-сульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропіламіно]метил]феніл]бензотіофен-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропіламіно]метил]феніл]бензотіофен-3-сульфонамід,  
 25 6-хлор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропіламіно]метил]феніл]-бензотіофен-2-  
 сульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропіламіно]метил]феніл]-5-метил-бензотіофен-2-  
 сульфонамід,  
 5-фтор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропіламіно]метил]феніл]-3-метил-  
 30 бензотіофен-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-  
 ілокси)етилметиламіно]метил]феніл]бензолсульфонамід,  
 N-[3-[[2-[(2,2-диметил-3H-бензофуран-7-іл)окси]етилметиламіно]метил]-  
 феніл]бензолсульфонамід,  
 35 N-[3-[[2-(1H-індол-4-ілокси)етилметиламіно]метил]феніл]бензолсульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-бензолсульфонамід,  
 4-фтор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]-  
 феніл]бензолсульфонамід,  
 3,4-дифтор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-  
 40 іл)пропілметиламіно]метил]феніл]бензолсульфонамід,  
 3-хлор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-  
 іл)пропілметиламіно]метил]феніл]бензолсульфонамід,  
 4-хлор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-  
 іл)пропілметиламіно]метил]феніл]бензолсульфонамід,  
 45 3,4-дихлор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-  
 іл)пропілметиламіно]метил]феніл]бензолсульфонамід,  
 3-бром-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-  
 іл)пропілметиламіно]метил]феніл]бензолсульфонамід,  
 4-бром-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-  
 50 іл)пропілметиламіно]метил]феніл]бензолсульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-4-іод-  
 бензолсульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-3-  
 метилбензолсульфонамід,  
 55 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-4-  
 метилбензолсульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-4-  
 пропілбензолсульфонамід,  
 4-терт-бутил-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-  
 60 іл)пропілметиламіно]метил]феніл]бензолсульфонамід,

- N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-3-(трифторметил)бензолсульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-4-(трифторметил)бензолсульфонамід,  
 5 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-3-метоксибензолсульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-4-метоксибензолсульфонамід,  
 10 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамід,  
 3-ціано-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]бензолсульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-4-феніл-бензолсульфонамід,  
 15 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]тіофен-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]тіофен-3-сульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-2,5-одиметилтіофен-3-сульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-5-ізоксазол-5-іл-тіофен-2-сульфонамід,  
 20 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]нафталін-1-сульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-нафталін-2-сульфонамід,  
 25 6-хлор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксино-6-сульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-1,3-бензодіоксол-5-сульфонамід,  
 30 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-2-оксо-індолін-5-сульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-6,7-дигідро-5H-піррол[1,2-a]імідазол-3-сульфонамід,  
 35 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-1-метиліндол-4-сульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-1-метиліндол-5-сульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-1,3-бензотіазол-4-сульфонамід,  
 40 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-1,3-бензотіазол-5-сульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-)пропілметиламіно]метил]феніл]бензофуран-2-сульфонамід,  
 45 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-бензотіофен-3-сульфонамід,  
 5-фтор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-3-метилбензотіофен-2-сульфонамід,  
 5-хлор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-3-метил-  
 50 бензотіофен-2-сульфонамід,  
 3-хлор-4-фтор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]бензолсульфонамід,  
 4-ціано-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]бензолсульфонамід,  
 55 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-бензотіофен-2-сульфонамід,  
 6-хлор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]бензотіофен-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-5-метил-бензотіофен-  
 60 2-сульфонамід



та їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

Сульфонамідні похідні бензиламінів наведеної вище формули (I) демонструють спорідненість до рецепторів, які визнані терапевтичними мішенями при лікуванні розладів ЦНС, таких як дофамінергічні рецептори, зокрема, D2 і D3, серотонінергічні рецептори, зокрема, 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT6, 5-HT7, і адренергічні рецептори, зокрема  $\alpha 2C$ , і мають низьку спорідненість до біологічних мішеней, асоційованих з негативною дією, таких як калієвий канал hERG, мускаринові рецептори M3, гістамінергічні рецептори H1, адренергічні рецептори  $\alpha 1$  і серотонінергічні рецептори 5-HT2C. Завдяки такому фармакологічному профілю, сполуки даного винаходу можуть бути корисні в медицині як лікарські засоби для лікування та/або профілактики розладів центральної нервової системи, таких як шизофренія, шизоафективні розлади, розлади шизофренічного типу, маячні синдроми та інші психотичні захворювання, пов'язані і не пов'язані з прийомом психоактивних речовин, афективний біполярний розлад, манія, депресія, розлади, пов'язані з відчуттям тривоги різної етіології, стресові реакції, розлади свідомості, кома, марення алкогольної або іншої етіології, агресія, психомоторне збудження і інші поведінкові розлади, порушення сну різної етіології, абстиненції різної етіології, наркоманія, больові синдроми різної етіології, інтоксикація психоактивними речовинами, порушення мозкового кровообігу різної етіології, психосоматичні розлади різної етіології, конверсійні розлади, дисоціативні розлади, розлади сечовипускання, аутизм та інші порушеннями розвитку, в тому числі ніктурія, заїкання, тики, когнітивні розлади різних типів, такі як хвороба Альцгеймера, психопатологічні симптоми і неврологічні розлади в ході інших захворювань центральної і периферичної нервової системи.

При цьому, предметом даного винаходу є також сполуки формули (I), як визначено вище, для застосування в якості медикаменту.

При лікуванні розладів центральної нервової системи сполуки формули (I) можуть бути введені у формі фармацевтичної композиції або препарату, що її містить.

Таким чином, предметом даного винаходу є також фармацевтична композиція, що містить сполуку або сполуки формули (I), як визначено вище, в якості активної речовини в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм (носіями) та/або ексципієнтом (ексципієнтами).

Предметом даного винаходу є сполуки формули (I), як визначено вище, для лікування розладів центральної нервової системи, зокрема порушень, які згадувалися вище.

Предметом даного винаходу є також застосування сполук формули (I), як визначено вище, для виготовлення лікарського засобу для лікування розладів центральної нервової системи, зокрема порушень, які згадувалися вище.

Винахід також стосується способу лікування розладів центральної нервової системи у ссавців, у тому числі людину, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки наведеної вище формули (I) або фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I), як визначено вище, в якості активної речовини.

Терміни, що використовуються в описі даного винаходу, мають наступні значення.

Якщо не вказано інше, термін "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл" відноситься до насиченої, лінійної або розгалуженої вуглеводневої групи, що має визначене число атомів вуглецю. Конкретні приклади груп, охоплених цим терміном, є метил, етил, n-пропіл, ізопропіл.

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл" відноситься до насиченої, лінійної або розгалуженої вуглеводневої групи, що має визначене число атомів вуглецю. Конкретні приклади груп, охоплених цим терміном, є метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, терт-бутил, і сек-бутил.

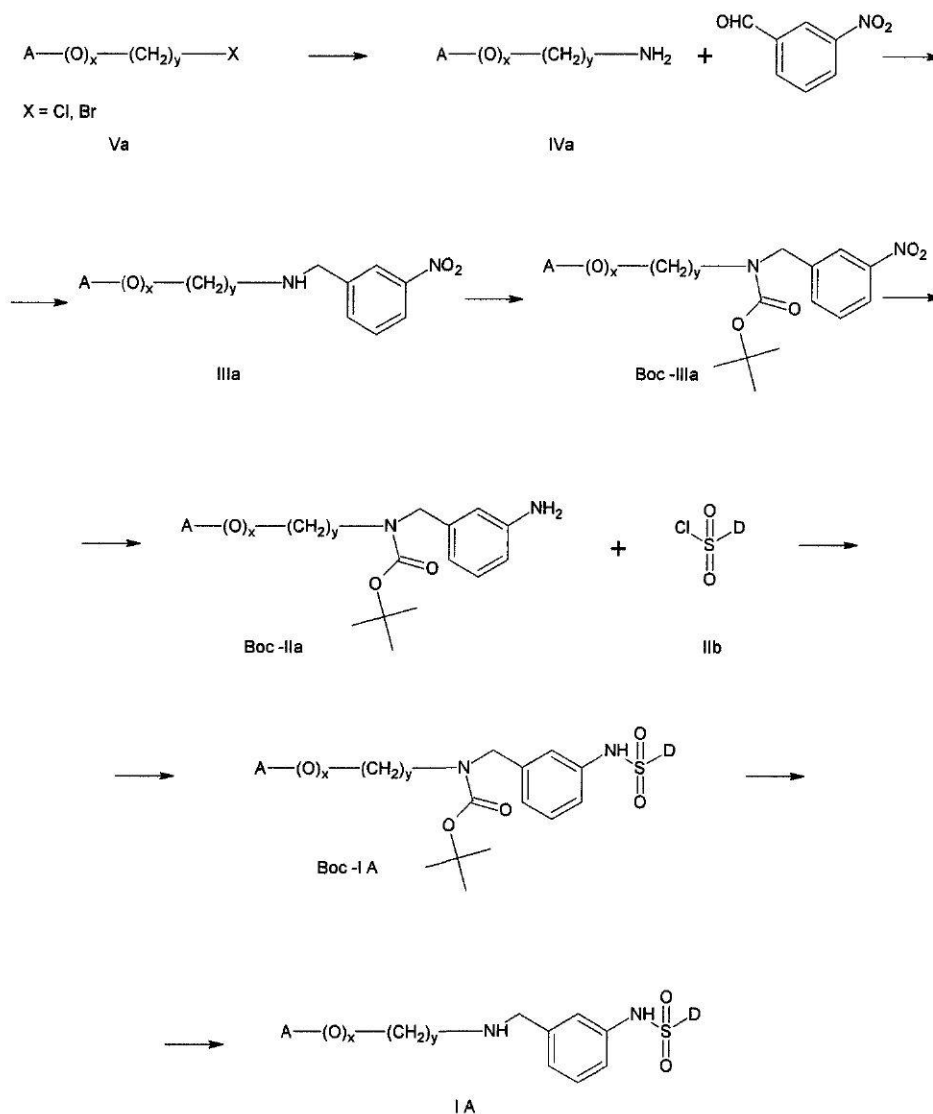
Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси" відноситься до-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільної групи, в якій C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл є насиченою, лінійною або розгалуженою вуглеводневою групою, що має визначене число атомів вуглецю. Конкретні приклади груп, охоплених даним терміном, є метокси, етокси, n-пропокси, і ізопропокси. Термін "атом галогену" відноситься до замісника, вибраного з F, Cl, Br і I. Термін "галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл" відноситься до насиченої, лінійної або розгалуженої вуглеводневої групи, що має визначене число атомів вуглецю і в якій один атом вуглецю може бути заміщений 1-3 атомами галогену, тобто 1, 2 або 3 атомами галогену, у залежності від числа атомів вуглецю, з'єднаних з ним. Атом галогену має значення, як визначено вище. Особливо переважним прикладом групи, яка охоплюється даним терміном, є трифторметильна група -CF<sub>3</sub>.

Термін "галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси" стосується-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галогеналкільної групи, в якій C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галогеналкіл відноситься до насиченої лінійної або розгалуженої вуглеводневої групи, що має визначене число атомів вуглецю і в якій один атом вуглецю може бути заміщений від 1 до 3 атомів галогену, тобто 1, 2 або 3 атомами галогену, залежно від числа з'єднаних з ним атомів вуглецю. Атом галогену має значення, як визначено вище. Особливо переважним прикладом групи, яка охоплюється даним терміном, є трифторметокси група-O-CF<sub>3</sub>. Залежно від числа

атомів вуглецю, які прикріплені до атома азоту аміногрупи бензиламіну, сполуки формули (I) можуть бути приготовані із застосуванням одного з наступних способів.

Сполуки формули (I), в якій R являє собою H, тобто сполуки, представлені загальною формулою (IA), можуть бути отримані із застосуванням способу, представленого у наступній схемі:

5



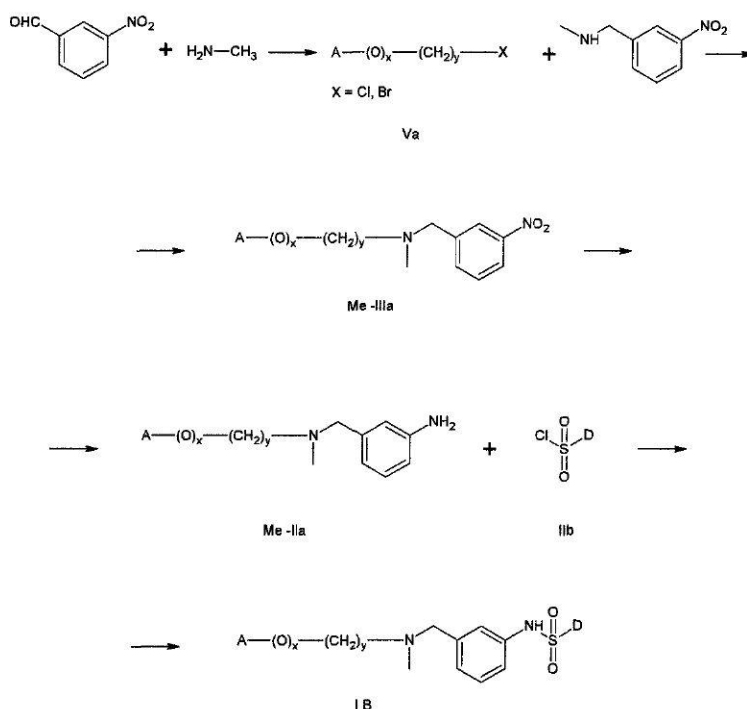
На першому етапі відповідне похідне (Va) галогену конвертують у первинний амін (IVa) за наявності розчину аміаку. Амін (IVa) і 3-нітробензальдегід піддають після цього реакції відновного амінування за наявності триацетокси-боргідриду натрію як відновлювача, в розчинникові, наприклад, у метиленхлориді. Наступний етап полягає в захисті аміногрупи нітропохідного (IIIa) із застосуванням ди-трет-бутил-дикарбонату в присутності триетиламіну. Отримане таким способом, захищене нітропохідне (Boc-IIIa) піддають відновленню воднем у присутності нікелю Ренея як каталізатора, з метою отримання похідного (Boc-IIa), яке далі піддають взаємодії з сульфонілхлоридом (IIb) у присутності основи, наприклад піридину, для отримання захищеної сполуки (Boc-IA). З похідного (Boc-IA) знімають захист із застосуванням трифтороцтової кислоти в органічному розчиннику, наприклад в метиленхлориді, для отримання сполуки (IA) за даним винаходом.

Сполуки формули (I), де R являє собою метил, тобто сполуки, представлені загальною формулою (IB), можуть бути отримані із застосуванням способу, представленого на наступній схемі:

10

15

20



На першому етапі 3-нітробензальдегід і метиламін піддають реакції відновного амінування в присутності боргідриду натрію як відновлювача. Похідне N-метилбензиламіну, отримане у такий спосіб, піддають взаємодії з похідним галогену (Va) в присутності основи, наприклад карбонату калію, з метою отримання нітропохідного (Me-IIIa). На наступному етапі нітрогрупу похідного (Me-IIIa) піддають відновленню із застосуванням хлориду олова, з метою отримання похідного аміну (Me-IIa), яке потім конвертують у сполуку за винаходом (IB), в реакції з сульфонілхлоридом (Hb) за наявності основи, наприклад піридину.

Вихідні сполуки формул (Va), (Hb) і 3-нітробензальдегіду або добре відомі, або комерційно доступні, або можуть бути отримані з комерційно доступних вихідних матеріалів за умови адаптації та застосування відомих способів. Приготування характерних сполук формули (I) за даним винаходом і характерних проміжних сполук (IVa), (IIIa), (Voc-IIIa), (Voc-IIa), (Voc-I-a), (Me-IIIa) і (Me-IIa) докладно розкрито в описі прикладів здійснення винаходу.

Оскільки сполуки формули (I) мають лужний характер (містять одну вторинну або третинну аміногрупу), вони можуть утворювати кислотно-адитивні солі.

Солі з кислотами можуть бути фармацевтично прийнятними, особливо коли вони призначені для виконання функції активного інгредієнту у фармацевтичній композиції. Даний винахід також відноситься до солей сполук формули (I) з кислотами, інших, ніж ті, що є фармацевтично прийнятними, які можуть бути корисними, наприклад, в якості проміжних сполук, придатних для очистки сполук за винаходом. На практиці часто є бажаним виділити першу сполуку з реакційної суміші у вигляді солі, яка може бути фармацевтично не прийнятною, але здатною забезпечити очистку сполуки, а потім конвертувати сіль у вільну основу обробкою лужною речовиною і виділити, а також, опційно, знову конвертувати її в фармацевтично прийнятну сіль.

Кислотно-адитивні солі можуть бути утворені з неорганічними (мінеральними) або органічними кислотами. Зокрема, соляна, бромистоводнева, йодистоводнева, фосфорна, сірчана, азотна, вугільна, бурштинова, малеїнова, мурашина, оцтова, пропіонова, фумарова, лимонна, винна, молочна, бензойна, саліцилова, глутамінова, аспарагінова, р-толуолсульфонова, бензолсульфонова, метансульфонова, етансульфонова, нафталінсульфонова така як 2-нафталін-сульфонова, памова, ксинафонова або капронова кислоти можуть бути згадані в якості прикладів таких кислот. Кислотно-адитивні солі можуть бути утворені з неорганічними (мінеральними) або органічними кислотами. Зокрема, такі кислоти, як соляна, бромистоводнева, йодистоводнева, фосфорна, сірчана, азотна, вугільна, бурштинова, малеїнова, мурашина, оцтова, пропіонова, фумарова, лимонна, винна, молочна, бензойна, саліцилова, глутамінова, аспарагінова, р-толуолсульфонова, бензолсульфонова, метансульфонова, етансульфонова, нафталінсульфонова така як 2-нафталін-сульфонова, памова, ксинафонова або капронова, можуть бути згадані в якості прикладів таких кислот. Кислотно-адитивна сіль може бути отримана шляхом простої реакції сполуки формули (I) з

відповідною неорганічною або органічною кислотою, по суті, в еквімолярній кількості, порівняно зі сполукою (I), опційно, у відповідному розчиннику, такому як органічний розчинник, для утворення солі, яка, зазвичай, виділяється, наприклад, шляхом кристалізації і фільтрації. Наприклад, сполуки у вигляді вільної основи можуть бути конвертовані у відповідні солі гідрохлориду, в результаті реакції сполуки в розчині, наприклад у метанолі, зі стехіометричною кількістю соляної кислоти або з розчином соляної кислоти в метанолі, етанолі або діетиловому ефірі, з подальшим випаровуванням розчинника (розчинників).

Термін "розлади центральної нервової системи" слід розуміти як хворобливі стани, вибрані з переліку хвороб, до складу якого входять шизофренія, шизоафективні розлади, шизофреноформні розлади, маячні синдроми та інші психотичні стани, пов'язані і не пов'язані з прийомом психоактивних речовин, афективний розлад, біполярний розлад, манії, депресія, тривожні стани різної етіології, стресові реакції, порушення свідомості, кома, марення алкогольної та іншої етіології, агресія, психомоторне збудження і інші розлади поведінки, розлади сну різної етіології, абстинентні синдроми різної етіології, наркоманії, больові синдроми різної етіології, інтоксикація психоактивними речовинами, порушення мозкового кровообігу різної етіології, психосоматичні розлади різної етіології, конверсійні розлади, дисоціативні розлади, розлади сечовипускання, аутизм та інші порушення розвитку, в тому числі ніктурія, заїкання і тики, когнітивні розлади різного типу, подібно хворобі Альцгеймера, психопатологічні симптоми і неврологічні розлади в ході інших захворювань центральної і периферичної нервової системи.

При лікуванні розладів, зазначених вище, сполуки формули (I) за даним винаходом можна вводити у вигляді хімічної сполуки, але, як правило, вони мають застосовуватися у вигляді фармацевтичних композицій, що містять сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, як визначено вище, в якості активного інгредієнта в поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм (носіями) та/або ексціпієнтом (ексціпієнтами). При лікуванні зазначених вище захворювань фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути доставлені в організм будь-яким способом введення, переважно, пероральним або парентеральним, і можуть мати форму препарату, призначеного для застосування в медицині, в залежності від передбачуваного шляху введення.

Композиції для перорального введення можуть мати форму твердих або рідких препаратів. Тверді препарати можуть бути приготовані у формі, наприклад, таблеток або капсул, виготовлених у звичайний спосіб із застосуванням фармацевтично прийнятних не активних інгредієнтів, таких як сполучні засоби (наприклад, попередньо желатинізований кукурудзяний крохмаль, полівінілпіролідон або гідроксипропілметилцелюлоза); наповнювачі (наприклад, лактоза, сахароза, карбоксиметилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза або вторинний кислий фосфат кальцію); змащувальні речовини (наприклад, стеарат магнію, тальк або діоксид кремнію); розпушувачі (наприклад, кросповідон, кукурудзяний крохмаль або крохмальний гліколят натрію); змочувальні речовини (наприклад, лаурилсульфат натрію). Із застосуванням способів, добре відомих в даній області, таблетки можуть бути покриті звичайними покриттями, тобто, покриттями, які уповільнюють/контролюють вивільнення лікувального засобу, або кишковими покриттями.

Препарати рідкої консистенції для перорального введення можуть мати форму, наприклад, розчинів, сиропів або суспензій, або можуть бути отримані з сухого продукту, придатного для розведення водою або іншим підходящим носієм *ex tempore* (у міру потреби). Зазначені препарати рідкої консистенції можуть бути отримані звичайними способами з використанням фармацевтично прийнятних неактивних інгредієнтів, таких як суспендуючі засоби (наприклад, сироп сорбітолу, похідні целюлози або гідрогенізовані харчові жири), емульгатори (наприклад, лецитин або аравійська камедь), безводні матричні компоненти (наприклад, мигдальна олія, складні масляні ефіри, етиловий спирт або фракціоновані рослинні олії) і консерванти (наприклад, метил- або пропіл-р-гідроксибензоат або сорбінова кислота). Препарати можуть також містити відповідні буферні системи, смакові і ароматичні речовини, барвники та підсолоджувачі.

Препарати для перорального введення можуть бути приготовані у відповідності зі способами, добре відомими фахівцям в даній області, з отриманням контрольованого вивільнення активної сполуки. Парентеральний шлях введення включає введення із застосуванням внутрішньом'язових і внутрішньовенних ін'єкцій, а також безперервних внутрішньовенних вливань. Композиції для парентерального введення можуть бути виконані у вигляді дозованої лікарської одиниці, наприклад, в ампулах або у багатодозових контейнерах з додаванням консерванту. Композиції можуть бути виконані у вигляді суспензій, розчинів або емульсій в масляних або водних середовищах, а також можуть містити фармацевтично

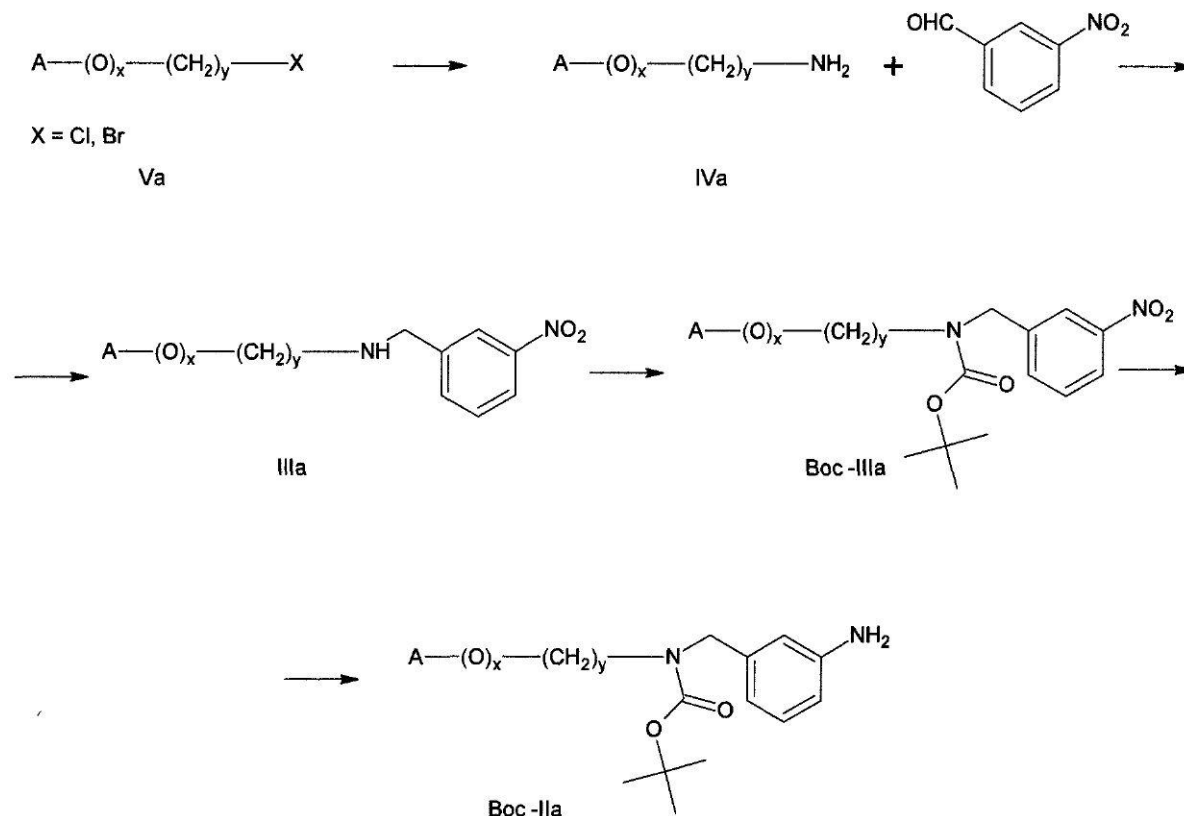
прийнятні наповнювачі, такі як суспендуючі речовини, стабілізуючі і/або диспергуючі засоби. Як альтернатива, активний інгредієнт може бути виконаний у формі порошку для розведення в темпоре підходящим носієм, наприклад, стерильною апірогенною водою.

Спосіб лікування із застосуванням сполук даного винаходу має бути заснований на введенні терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом, переважно у формі фармацевтичної композиції, в організм суб'єкта, що потребує такого лікування.

Запропоновані дози сполук за винаходом мають становити від 1 до 1000 мг на день у вигляді одноразової дози або у вигляді розділених доз. Для фахівця в даній області є очевидним, що вибір дози, необхідної для досягнення бажаного біологічного ефекту, має залежати від кількох факторів, таких як тип конкретної сполуки, симптому захворювання, шляху введення, віку та стану пацієнта, а точна доза має остаточно визначатися лікуючим лікарем.

Приклад 1.

Приготування вихідних матеріалів загальної формули (Boc-IIa) - загальна методика



Приготування вихідних матеріалів формули (IVa)

Відповідне похідне галогену (Va) (17 м мол.) розчинюють у метанолі (200 мл). До розчину додають надлишок  $\text{NH}_3\text{aq}$  (2x250 мл 25% розчину) і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 днів.

Після цього метанол випаровують при зниженому тиску, а залишок розподіляють між метиленхлоридом і 2N  $\text{NaOH}_{\text{aq}}$ .

Органічний шар висушують над безводним сульфатом магнію, а після відфільтрування сушильної речовини його випаровують до сухого стану при зниженому тиску, щоб отримати продукт чистотою вище 85% (UPLC/MS) з виходом 85-98%.

Вихідні похідні галогену (Va):

- (2-брометил)бензол (Va-1),
- (2-брометокси)бензол (Va-2),
- 1-(2-брометокси)-3-фторбензол (Va-3),
- 1-(3-бромпропокси)-3-фторбензол (Va-4),
- 1-(2-брометил)-3-хлорбензол (Va-5),
- 1-(2-брометокси)-3-хлорбензол (Va-6),
- 1-(2-брометил)-3-метилбензол (Va-7),
- 1-(2-брометокси)-3-метилбензол (Va-8),
- 1-(2-брометил)-2-метоксибензол (Va-9),
- 1-(2-брометокси)-2-метоксибензол (Va-10),

1-(2-брометил)-3-метоксибензол (Va-11),  
 1-(2-брометокси)-3-метоксибензол (Va-12),  
 1-(2-брометил)-4-метоксибензол (Va-13),  
 1-(2-брометокси)-4-метоксибензол (Va-H),  
 3-(2-брометил)фенол (Va-15),  
 3-(2-брометокси)фенол (Va-16),  
 5-(2-брометокси)-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин (Va-18),  
 7-(2-брометокси)-2,2-диметил-2,3-Дигідро-1-бензофуран (Va-19),  
 4-(2-брометокси)-1H-індол (Va-20),  
 3-(3-хлорпропіл)-6-фтор-1,2-бензоксазол (Va-21),  
 (3-бромпропіл)бензол (Va-22),  
 1-(3-бромпропіл)-4-метоксибензол (Va-23).

У відповідності зі згаданою вище загальною методикою, були приготовані наступні сполуки:

2-фенілетиламін (IVa-1),  
 2-феноксietiламін (IVa-2)  
 2-(3-фторфенокси)етиламін (IVa-3),  
 3-(3-фторфенокси)пропіл-1-амін (IVa-4),  
 2-(3-хлорфеніл)етиламін (IVa-5),  
 2-(3-хлорфенокси)етиламін (IVa-6),  
 2-(3-метилфеніл)етиламін (IVa-7),  
 2-(3-метилфенокси)етиламін (IVa-8),  
 2-(2-метоксифеніл)етиламін (IVa-9),  
 2-(2-метоксифенокси)етиламін (IVa-10),  
 2-(3-метоксифеніл)етиламін (IVa-11),  
 2-(3-метоксифенокси)етиламін (IVa-12),  
 2-(4-метоксифеніл)етиламін (IVa-13),  
 2-(4-метоксифенокси)етиламін (IVa-14),  
 3-(2-аміноетил)фенол (IVa-15),  
 3-(2-аміноетокси)фенол (IVa-16),  
 2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси) етиламін (IVa-18),  
 2-[(2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-7-іл)окси] етиламін (IVa-19),  
 2-(1H-індол-4-ілокси) етиламін (IVa-21),  
 3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропіл-1-амін (IVa-21),  
 3-фенілпропіламін (IVa-22),  
 2-(4-метоксифеніл)пропіламін (IVa-23).

Приготування вихідних матеріалів формули (IIIa)

3-Нітробензальдегід (20 м мол) і відповідний амін (IVa) розчиняють у метиленхлориді (200 мл). Після цього додають натрію триацетоксиборгідрид (37 м мол), і суміш перемішують протягом 4 годин, потім її очищують на суміші  $\text{NaHCO}_3$  з льодом. Після відділення, органічний шар промивають сольовим розчином і водою, далі висушують на сульфаті магнію. Після відфільтровування сушильної речовини фільтрат випаровують до сухого стану при зниженому тиску, щоб отримати продукт чистотою вище 90% (UPLC/MS) з виходом 75-84%.

У відповідності зі згаданою вище загальною методикою, були приготовані наступні сполуки:

N-(3-нітробензил)-2-фенілетиламін (IIIa-1),  
 N-(3-нітробензил)-2-феноксietiламін (IIIa-2),  
 2-(3-фторфенокси)-N-(3-нітробензил)етиламін (IIIa-3),  
 3-(3-фторфенокси)-N-(3-нітробензил)пропіл-1-амін (IIIa-4),  
 2-(3-хлорфеніл)-N-(3-нітробензил)етиламін (IIIa-5),  
 2-(3-хлорфенокси)-N-(3-нітробензил) етиламін (IIIa-6),  
 2-(3-метилфеніл)-N-(3-нітробензил) етиламін (IIIa-7),  
 2-(3-метилфенокси)-N-(3-нітробензил) етиламін (IIIa-8),  
 2-(2-метоксифеніл)-N-(3-нітробензил) етиламін (IIIa-9),  
 2-(2-метоксифенокси)-N-(3-нітробензил) етиламін (IIIa-10),  
 2-(3-метоксифеніл)-N-(3-нітробензил) етиламін (IIIa-11),  
 2-(3-метоксифенокси)-N-(3-нітробензил) етиламін (IIIa-12),  
 2-(4-метоксифеніл)-N-(3-нітробензил) етиламін (IIIa-13),  
 2-(4-метоксифенокси)-N-(3-нітробензил) етиламін (IIIa-14),  
 3-[2-[(3-нітробензил)аміно]етил]фенол (IIIa-15),  
 3-[2-[(3-нітробензил)аміно]етокси]фенол (IIIa-16),  
 2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)-N-(3-нітробензил) етиламін (IIIa-18),

2-[(2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-7-іл)окси]-N-(3-нітробензил)метиламін (IIIa-19),  
 2-(1H-індол-4-ілокси)-N-(3-нітробензил) етиламін (IIIa-20),  
 3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)-N-(3-нітробензил)пропіл-1-амін (IIIa-21),  
 N-(3-нітробензил)-3-фенілпропіламін (IIIa-22),  
 3-(4-метоксифеніл)-N-(3-нітробензил)пропіламін (IIIa-23).

Приготування вихідних матеріалів формули (Voc-IIIa) - загальна методика

Відповідне нітропохідне (IIIa) (11 м мол) розчиняють у метиленхлориді (100 мл), після цього до отриманого розчину додають триетиламін (5 мл) з наступним ди-терт-бутил ди-карбонатом (12,7 м мол). Суміш перемішують протягом 1 год. І далі промивають із застосуванням 1N NaOH<sub>aq</sub>, 1N HCl<sub>aq</sub> і сольовим розчином.

Органічний шар висушують над сульфатом магнію, а після відфільтровування сушильної речовини фільтрат випаровують до сухого стану, щоб отримати продукт чистотою вище 95% (UPLC/MS) з виходом 86-95%.

У відповідності зі згаданою вище загальною методикою, були приготовані наступні сполуки:

терт-бутил (3-нітробензил)(2-фенілетил)карбамат (Voc-IIIa-1),  
 терт-бутил (3-нітробензил)(2-феноксиетил)карбамат (Voc-IIIa-2)  
 терт-бутил [2-(3-фторфенокси)етил](3-нітробензил)карбамат (Voc-IIIa-2),  
 терт-бутил [3-(3-фторфеніл)пропіл](3-нітробензил)карбамат (Voc-IIIa-4),  
 терт-бутил [2-(3-хлорфеніл)етил](3-нітробензил)карбамат (Voc-IIIa-5),  
 терт-бутил [2-(3-хлорфенокси)етил](3-нітробензил)карбамат (Voc-IIIa-6),  
 терт-бутил [2-(3-метилфеніл)етил](3-нітробензил)карбамат (Voc-IIIa-7),  
 терт-бутил [2-(3-метоксифенокси)етил](3-нітробензил)карбамат (Voc-IIIa-8)  
 терт-бутил [2-(2-метоксифеніл)етил](3-нітробензил)карбамат (Voc-IIIa-9),  
 терт-бутил [2-(2- метоксифенокси)етил](3-нітробензил)карбамат (Voc-IIIa-10),  
 терт-бутил [2-(3-метоксифеніл)етил](3-нітробензил)карбамат (Voc-IIIa-11),  
 терт-бутил [2-(3- метоксифенокси)етил](3-нітробензил)карбамат (Voc-IIIa-12),  
 терт-бутил [2-(4-метоксифеніл)етил](3-нітробензил)карбамат (Voc-IIIa-13),  
 терт-бутил [2-(4-метоксифенокси)етил](3-нітробензил)карбамат (Voc-IIIa-14),  
 терт-бутил [2-(3-гідроксифеніл)етил](3-нітробензил)карбамат (Voc-IIIa-15),  
 терт-бутил [2-(3-гідроксифенокси)етил](3-нітробензил)карбамат (Voc-IIIa-16),  
 терт-бутил [2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етил](3-нітробензил)карбамат (Voc-IIIa-18),

терт-бутил [{2-[(2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-7-іл)окси]етил}(3-нітробензил)карбамат (Voc-IIIa-19),

терт-бутил [2-(1H-індол-4-ілокси)етил](3-нітробензил)карбамат (IIIa-20),  
 терт-бутил [3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропіл](3-нітробензил)карбамат (IIIa-21),  
 терт-бутил (3-нітробензил)(3-фенілпропіл)карбамат (Voc-IIIa-22),  
 терт-бутил [3-(4-метоксифеніл)пропіл](3-нітробензил)карбамат (Voc-IIIa-23).

Приготування вихідних матеріалів формули (Voc-IIa) - загальна методика

Відповідне похідне формули (Voc-IIIa) (8 м мол) розчиняють у метанолі (50 мл) і піддають відновленню воднем при атмосферному тиску (посудина для проведення реакції обладнана H<sub>2</sub>-наповненим балоном за наявності нікелю Raney як каталізатора). Після 18-годинного перемішування при кімнатній температурі каталізатора відфільтровують, фільтрат випаровують до сухого стану і сирий продукт чистотою вище 90% (UPLC/MS) застосовують на наступному етапі без очищення. Вихід становить 95-99%.

У відповідності зі згаданою вище загальною методикою, були приготовані наступні сполуки:

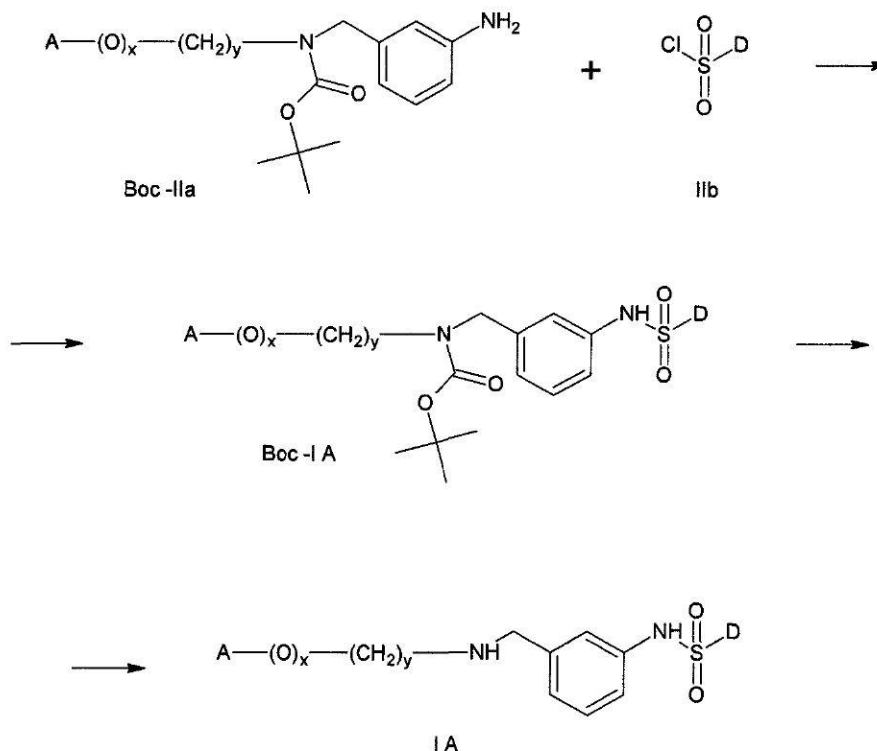
терт-бутил (3-амінобензил)(2-фенілетил)карбамат (Voc-IIa-1),  
 терт-бутил (3-амінобензил)(2-феноксиетил) карбамат (Voc-IIa-2),  
 терт-бутил (3-амінобензил)[2-(3-фторфенокси) етил] карбамат (Voc-IIa-3),  
 терт-бутил (3-амінобензил)[3-(3-фторфеніл)пропіл] карбамат (Voc-IIa-4),  
 терт-бутил (3-амінобензил)[2-(3-хлорфеніл) етил] карбамат (Voc-IIa-5),  
 терт-бутил (3-амінобензил 1)[2-(3-хлорфенокси) етил] карбамат (Voc-IIa-6),  
 терт-бутил (3-амінобензил)[2-(3-метилфеніл) етил]карбамат (Voc-IIa-7),  
 терт-бутил (3-амінобензил)[2-(3-метилфенокси) етил]карбамат (Voc-IIa-8),  
 терт-бутил (3-амінобензил)[2-(2-метоксифеніл) етил] карбамат (Voc-IIa-9),  
 терт-бутил (3-амінобензил)[2-(2-метоксифенокси) етил] карбамат (Voc-IIa-10),  
 терт-бутил (3-амінобензил)[2-(3-метоксифеніл) етил] карбамат (Voc-IIa-11),  
 терт-бутил (3-амінобензил)[2-(3-метоксифенокси) етил] карбамат (Voc-IIa-12),  
 терт-бутил (3-амінобензил)[2-(4-метоксифеніл) етил] карбамат (Voc-IIa-13),  
 терт-бутил (3-амінобензил)[2-(4-метоксифенокси) етил] карбамат (Voc-IIa-14),

терт-бутил (3-амінобензил)[2-(3-гідроксифеніл)етил]карбамат (Вос-IIa-15),  
 терт-бутил (3-амінобензил)[2-(3-гідроксифенокси)етил] карбамат (Вос-IIa-16),  
 терт-бутил (3-амінобензил)[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етил] карбамат (Вос-IIa-18)

5 терт-бутил (3-амінобензил){2-[(2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-7-іл)окси]етил}-  
 карбамат (Вос-IIa-19),  
 терт-бутил (3-амінобензил)[2-(1H-індол-4-ілокси)етил] карбамат (Вос-IIa-20),  
 терт-бутил (3-амінобензил)[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропіл] карбамат (Вос-IIa-21),  
 терт-бутил (3-амінобензил)(3-фенілпропіл)карбамат (Вос-IIa-22),  
 10 терт-бутил (3-амінобензил)[3-(4-метоксифеніл)пропіл] карбамат (Вос-IIa-23).

Приклад 2.

Загальна методика приготування сполук (IA) у відповідності з даним винаходом



15 Сполуку формули (Вос-IIa) (0,75 м мол), отриману за методикою, описаною у прикладі 1, розчиняють у сухому метиленхлориді (10 мл). До отриманого розчину додають піридин (1 мл) і відповідний сульфонілхлорид (IIb) (0,75 м мол). Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього піридин видаляють співвипаровуванням з толуолом, а залишок розподіляють між водою і етилацетатом. Органічний шар висушують на сульфаті магнію. Після відфільтровування сушильної речовини фільтрат випаровують до сухого стану, щоб отримати сирий продукт у вигляді масла. Сирий захищений сульфонамід (Вос-IA) розчиняють у метиленхлориді (10 мл) і додають трифтороцтової кислоти (5 мл). Суміш перемішують протягом 20 1 години при кімнатній температурі з наступним випаровуванням сольовентів при зниженому тиску. Залишок розподіляють між етиленацетатом і 2N NaOH aq. Органічний шар промивають водою, а потім сольовим розчином, після чого висушують на сульфаті магнію. Після відфільтровування сушильної речовини фільтрат випаровують до сухого стану. Залишок очищують методом «флеш»-хроматографії (метиленхлорид/метанол 9:1 об'єм/об'єм). Вихід сполук (IA) становив 65-90%, а показник чистоти, отриманої у результаті високоефективної рідинної хроматографії (HPLC) становив 90-100%

30 Структура отриманих сполук була підтверджена аналізом маспектрометрії (MS) і методом ядерного магнітного резонансу ( $^1\text{H}$  NMR)

У якості вихідних матеріалів для приготування сполук (IA) за даним винаходом були застосовані сполуки формули (Вос-IIa), як описано у прикладі (1d), і присутні на комерційному ринку сульфонілхлориди (IIb):

35 бензол сульфонілхлорид (IIb-1),  
 3-фторбензолсульфонілхлорид (IIb-2),



- 4-фторбензолсульфонілхлорид (IIb-3),  
 3,4-дифторбензолсульфонілхлорид (IIb-4),  
 3-хлорбензолсульфонілхлорид (IIb-5),  
 4-хлорбензолсульфонілхлорид (IIb-6),  
 5 3,4-дихлорбензолсульфонілхлорид (IIb-7)  
 3-бромбензолсульфонілхлорид (IIb-8),  
 4-бромбензолсульфонілхлорид (IIb-9),  
 4-іодбензолсульфонілхлорид (IIb-10),  
 3-хлор-4-фторбензолсульфонілхлорид (IIb-48),  
 10 3-метил бензолсульфонілхлорид (IIb-11),  
 4-метилбензолсульфонілхлорид (IIb-12),  
 4-пропілбензолсульфонілхлорид (IIb-13),  
 4-tert-бутилбензолсульфонілхлорид (IIb-14),  
 3-(трифторметил) бензолсульфонілхлорид (IIb-15),  
 15 4-(трифторметил) бензолсульфонілхлорид (IIb-16),  
 4-фтор-3-метилбензолсульфонілхлорид (IIb-17),  
 3-метоксибензолсульфонілхлорид (IIb-18),  
 4-метоксибензолсульфонілхлорид (IIb-19),  
 4-(трифторметокси) бензолсульфонілхлорид (IIb-20),  
 20 3-ціанобензолсульфонілхлорид (IIb-21),  
 4-ціанобензолсульфонілхлорид (IIb-22),  
 4-(феніл)бензолсульфонілхлорид (IIb-23),  
 бензотіофен-2-сульфонілхлорид (IIb-24),  
 бензотіофен-3-сульфонілхлорид (IIb-25),  
 25 2,5-диметилтіофен-2-сульфонілхлорид (IIb-26),  
 5-ізоксазол-5-ілтіофен-2-сульфонілхлорид (IIb-27),  
 нафталін-1-сульфонілхлорид (IIb-28),  
 нафталін-2-сульфонілхлорид (IIb-29),  
 6-хлорнафталін-2-сульфонілхлорид (IIb-30),  
 30 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-сульфонілхлорид (IIb-31),  
 2,3- дигідро-1,4-бензодіоксин-6-сульфонілхлорид (IIb-32),  
 1,3-бензодіоксол-5 сульффонілхлорид (IIb-33),  
 2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-сульфонілхлорид (IIb-34),  
 6,7-дигідро-5H-піррол[1,2-a]імідазол-3-сульфонілхлорид (IIb-35),  
 35 1H-індол-5-сульфонілхлорид (IIb-36),  
 1-метил-1H-індол-4-сульфонілхлорид (IIb-37),  
 1-метил-1H-індол-5-сульфонілхлорид (IIb-38),  
 1,3-бензотіазол-4-сульфонілхлорид (IIb-39),  
 1,3-бензотіазол-5-сульфонілхлорид (IIb-40),  
 40 1-бензофуран-2-сульфонілхлорид (IIb-41),  
 1-бензотіофен-2-сульфонілхлорид (IIb-42),  
 1-бензотіофен-3-сульфонілхлорид (IIb-43),  
 6-хлор-1-бензотіофен-2-сульфонілхлорид (IIb-44),  
 5-метил-1-бензотіофен-2-сульфонілхлорид (IIb-45),  
 45 5-фтор-3-метил-1-бензотіофен-2-сульфонілхлорид (IIb-46),  
 5-хлор-3-метил-1-бензотіофен-2-сульфонілхлорид (IIb-47).

Відповідно до згаданої вище загальної методики, були приготовані наступні сполуки формули (IA) за даним винаходом.

#### Сполука 1

- 50 N-[3-[(феніл етиламіно)метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-1) і сульффонілхлорид (IIb-29). <sup>1</sup>H-NMR (дослідження методом ядерного магнітного резонансу) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,34 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,88-7,80 (м, 3H), 7,71 (dd, 1H, J=1,8 і 8,7 Hz), 7,62-7,52 (м, 2H), 7,30-7,10 (м, 6H), 7,03-6,92 (м, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,76-2,68 (м, 4H); MS (мас-спектрометрія): 417 [M+H<sup>+</sup> (позитивні іони)].

#### Сполука 2

N-[3-[(2-феноксietiламін)метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-2) і сульффонілхлорид (IIb-29). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,32 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,86-7,78 (м,

3H), 7,70 (dd, 1H, J=1,8 і 8,7 Hz), 7,62-7,39 (м, 2H), 7,19-7,00 (м, 5H), 6,44-6,36 (м, 3H), 3,90 (t, 2H, J=4,8 Hz), 3,55 (s, 2H), 2,80 (t, 2H, J=4,8 Hz); MS: 449 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 3

5 N-[3-[(3-фенілпропіламін)метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-IIa-22) і сульфонілхлорид (IIb-29). MS: 431 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 4

N-[3-[[2-(3-фторфенокси)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід

10 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-IIa-3) і сульфонілхлорид (IIb-29). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,21 (d, 1H, J=1,8 Hz), 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 (dd, 1H, J=2,0 і 8,2 Hz), 6,42 (dt, 1H, J=2,4 і 11,0 Hz), 4,15-4,11 (м, 2H), 4,02-3,98 (м, 2H), 3,98 (s, 2H); MS: 451 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 5

15 N-[3-[[3-(3-фторфенокси)пропіламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід

20 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-IIa-4) і сульфонілхлорид (IIb-29). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,17 (d, 1H, J=1,8 Hz), 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 (dt, 1H, J=2,3 і 10,7 Hz), 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 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 6

N-[3-[[2-(3-хлорфеніл)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід

25 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-29). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,34 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,89-7,80 (м, 3H), 7,70 (dd, 1H, J=1,8 і 8,7 Hz), 7,63-7,52 (м, 2H), 7,20-7,10 (м, 4H), 7,04-6,98 (м, 4H), 3,62 (s, 2H), 2,78-2,64 (м, 4H); MS: 451 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 7

N-[3-[[2-(3-хлорфенокси)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід

30 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-IIa-6) і сульфонілхлорид (IIb-29). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,23 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 7,92-7,84 (м, 3H), 7,64-7,52 (м, 3H), 7,40-7,34 (м, 2H), 7,16 (t, 1H, J=7,9 Hz), 7,04 (t, 1H, J=7,9 Hz), 6,90-6,80 (м, 2H), 6,64 (t, 1H, J=2,0 Hz), 6,54 (dd, 1H, J=1,8 і 8,7 Hz), 4,02-3,88 (м, 6H); MS: 467 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 8

N-[3-[[2-(3-метилфеніл)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід

35 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-IIa-7) і сульфонілхлорид (IIb-29). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,31 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,86-7,79 (м, 3H), 7,70 (dd, 1H, J=1,8 і 8,7 Hz), 7,62-7,50 (м, 2H), 7,18-7,08 (м, 1H), 7,04-6,88 (м, 6H), 3,68 (s, 2H), 2,72-2,64 (м, 4H), 2,29 (s, 3H); MS: 431 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 9

40 N-[3-[[2-(2-метоксифеніл)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід

45 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-IIa-9) і сульфонілхлорид (IIb-29). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,33 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,88-7,78 (м, 3H), 7,68 (dd, 1H, J=2,0 і 8,7 Hz), 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 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 2,90-2,87 (м, 4H); MS: 447 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 10

N-[3-[[2-(2-метоксифенокси)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід

50 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-IIa-10) і сульфонілхлорид (IIb-29). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,20 (d, 1H, J=1,8 Hz), 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 (s, 2H), 3,75 (s, 3H); MS: 463 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 11

N-[3-[[2-(3-метоксифеніл)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід

55 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-IIa-11) і сульфонілхлорид (IIb-29). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,32 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,86-7,80 (м, 3H), 7,70 (dd, 1H, J=1,8 і 8,7 Hz), 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 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,78-2,64 (м, 4H); MS: 447 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 12

60 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-4-пропіл-бензолсульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-13). MS: 484 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 13

N-[3-[[2-(3-метоксифенокс)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід

5 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-12) і сульфонілхлорид (ІІb-29). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,20 (d, 1H, J=1.8 Hz), 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 (s, 3H); MS: 463 [M+H<sup>+</sup>].

10 Сполука 14

N-[3-[[2-(4-метоксифеніл)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-13) і сульфонілхлорид (ІІb-29). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,34 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,86-7,80 (м, 3H), 7,50 (dd, 1H, J=1,8 і 8,9 Hz), 7,62-7,51 (м, 2H), 7,12 (t, 1H, J=8,2 Hz), 7,08-6,94 (м, 5H), 6,84-6,78 (м, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,76-2,64 (м, 4H); MS: 447 [M+H<sup>+</sup>].

15 Сполука 15

N-[3-[[2-(4-метоксифенокс)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-14) і сульфонілхлорид (ІІb-29). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,34 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,88-7,80 (м, 3H), 7,71 (dd, 1H, J=1,8 і 8,7 Hz), 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 (t, 2H, J=4,8 Hz), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 2,78 (t, 1H, J=4,8 Hz); MS: 463 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 16

N-[3-[[3-(4-метоксифеніл)пропіламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-23) і сульфонілхлорид (ІІb-29). MS: 461 [M+H<sup>+</sup>].

25 Сполука 17

N-[3-[[2-(3-гідроксифеніл)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-15) і сульфонілхлорид (ІІb-29). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8,29 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,88-7,82 (м, 3H), 7,72 (dd, 1H, J=2,0 і 8,7 Hz), 7,62-7,50 (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 (s, 2H), 2,70-2,60 (м, 2H); MS: 433 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 18

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл] бензол-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-1). MS: 442 [M+H<sup>+</sup>].

35 Сполука 19

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-3-фтор-бензолсульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-2). MS: 460 [M+H<sup>+</sup>].

40 Сполука 20.

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-4-фтор-бензолсульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-3). MS: 460 [M+H<sup>+</sup>].

45 Сполука 21

4-хлор-N-[3-[[2-(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-бензолсульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-6). MS: 476 [M+H<sup>+</sup>].

50 Сполука 22.

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-4-іод-бензолсульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-10). MS: 567 [M+H<sup>+</sup>].

55 Сполука 23

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-3-метил-бензолсульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-11). MS: 456 [M+H<sup>+</sup>].

60

Сполука 24.

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-3-(трифторметил)бензолсульфонамід

5 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-15). MS: 510 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 25

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-3-метокси-бензолсульфонамід.

10 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-18). MS: 472 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 26

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-4-метокси-бензолсульфонамід

15 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-19). MS: 472 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 27

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамід

20 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-20). MS: 526 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 28

3-ціано-N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]бензолсульфонамід

25 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-21). MS: 467 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 29

4-Ціано-N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]бензолсульфонамід

30 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-22). MS: 467 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 30

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-4-феніл-бензолсульфонамід

35 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-23). MS: 518 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 31

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]тіофен-2-сульфонамід

40 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-24). MS: 448 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 32

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]тіофен-3-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-25). MS: 448 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 33

45 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-2,5-диметил-тіофен-3-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-26). MS: 476 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 34.

50 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-5-ізоксазол-5-іл-тіофен-2-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-27). MS: 515 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 35

55 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]нафталін-1-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-28). MS: 492 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 36

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-29). MS: 492 [M+H<sup>+</sup>].

5 Сполука 37

6-Хлор-N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-нафталін-2-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-30). MS: 526 [M+H<sup>+</sup>].

10 Сполука 38

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-1,3-бензо-діоксол-5-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-33). MS: 486 [M+H<sup>+</sup>].

15 Сполука 39

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-6,7-дигідро-5H-пірол[1,2-a]імідазол-3-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-35). MS: 472 [M+H<sup>+</sup>].

20 Сполука 40

N-[3-[[2-(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-1-метил-індол-4-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-37). MS: 495 [M+H<sup>+</sup>].

25 Сполука 41

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-1-метил-індол-5-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-38). MS: 495 [M+H<sup>+</sup>].

30 Сполука 42

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]бензофуран-2-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-41). MS: 482 [M+H<sup>+</sup>].

35 Сполука 43

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]бензотіофен-3-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-43). MS: 498 [M+H<sup>+</sup>].

40 Сполука 44

N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-5-фтор-3-метил-бензотіофен-2-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-46). MS: 530 [M+H<sup>+</sup>].

45 Сполука 45

3-хлор-N-[3-[[2-(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-4-фторбензолсульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-18) і сульфонілхлорид (ІІb-48). MS: 494 [M+H<sup>+</sup>].

50 Сполука 46

N-[3-[[2-[(2,2-диметил-3H-бензофуран-7-іл)окси]етиламіно]метил]феніл]-3-метил-бензолсульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-19) і сульфонілхлорид (ІІb-11). MS: 468 [M+H<sup>+</sup>].

55 Сполука 47

N-[3-[[2-[(2,2-диметил-3H-бензофуран-7-іл)окси]етиламіно]метил]феніл]нафталін-1-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-19) і сульфонілхлорид (ІІb-28). MS: 504 [M+H<sup>+</sup>].

60 Сполука 48

N-[3-[[2-[(2,2-диметил-3H-бензофуран-7-іл)окси]етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-19) і сульфонілхлорид (ІІb-29). MS: 504 [M+H<sup>+</sup>].

5 Сполука 49

N-[3-[[2-(1H-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-3-метил-бензолсульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-20) і сульфонілхлорид (ІІb-11). MS: 436 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 50

10 N-[3-[[2-(1H-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-4-феніл-бензолсульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-20) і сульфонілхлорид (ІІb-23). MS: 499 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 51

N-[3-[[2-(1H-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]нафталін-1-сульфонамід

15 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-20) і сульфонілхлорид (ІІb-28). MS: 472 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 52

N-[3-[[2-(1H-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід

20 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-20) і сульфонілхлорид (ІІb-29). MS: 472 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 53

N-[3-[[3-(5-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропіламіно]метил]феніл]-3-метил-бензолсульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-21) і сульфонілхлорид (ІІb-11). MS: 455 [M+H<sup>+</sup>].

25 Сполука 54

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропіламіно]метил]феніл]нафталін-1-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-21) і сульфонілхлорид (ІІb-28). MS: 491 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 55

30 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропіламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-21) і сульфонілхлорид (ІІb-29). MS: 491 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 100

N-[3-[[2-(3-метилфенокси)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід

35 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-8) і сульфонілхлорид (ІІb-29). MS: 447 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 101

N-[3-[[2-(3-гідроксифенокси)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід

40 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-16) і сульфонілхлорид (ІІb-29). MS: 449 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 102

N-[3-[[2-(1H-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл] 4-пропілбензолсульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-20) і сульфонілхлорид (ІІb-13). MS: 464 [M+H<sup>+</sup>].

45 Сполука 103

N-[3-[[2-(1H-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]тіофен-2-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-20) і сульфонілхлорид (ІІb-24). MS: 428 [M+H<sup>+</sup>].

Сполука 104.

50 N-[3-[[2-(1H-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл] тіофен-3-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-20) і сульфонілхлорид (ІІb-25). MS: 428 [M+H<sup>+</sup>].

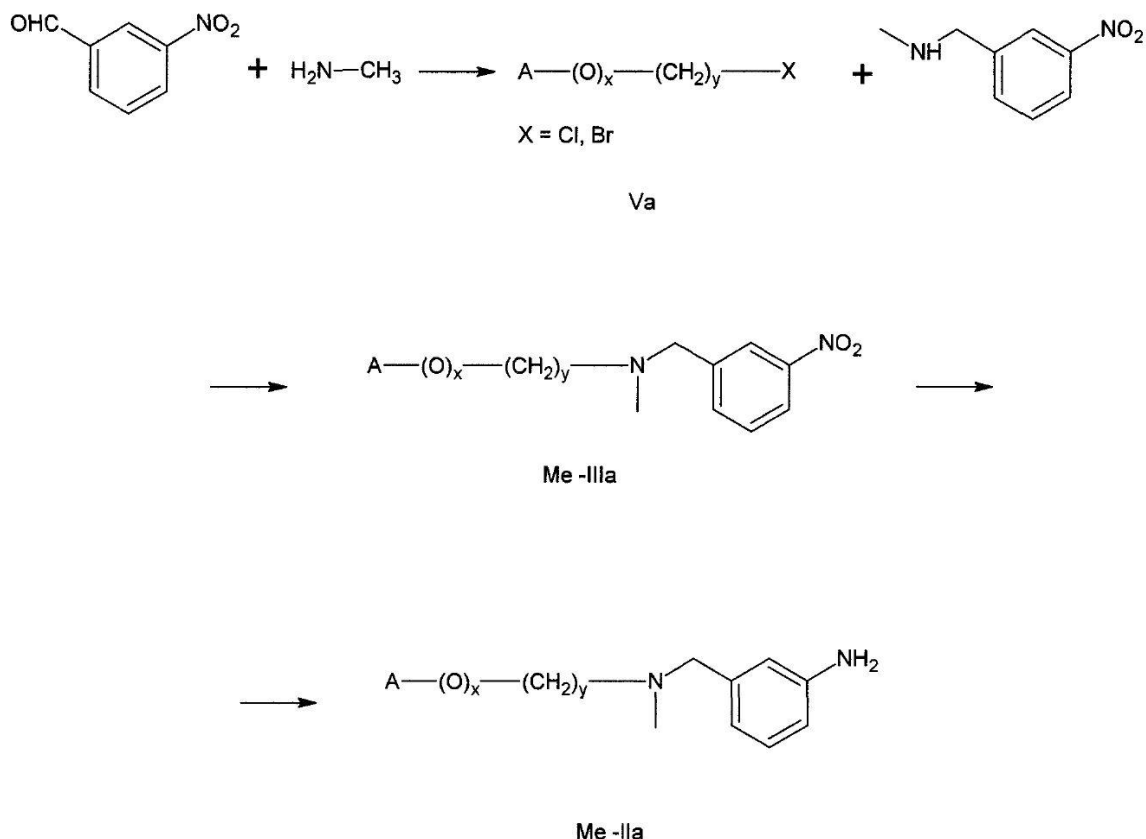
Сполука 105.

N-[3-[[2-(1H-індол-4-ілокси)етиламіно]метил]феніл]-2,5-диметил-тіофен-3-сульфонамід

55 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Вос-ІІа-20) і сульфонілхлорид (ІІb-26). MS: 456 [M+H<sup>+</sup>].

Приклад 3.

Приготування вихідних матеріалів загальної формули (Me-ІІа) - загальна методика



#### Приготування N-метил-1-(3-нітрофеніл)метиламіну

3-Нітробензальдегід (80 м мол) розчиняють у метанолі (60 мл), після чого охолоджують до 0°C. До отриманого розчину додають 40% водний розчин метиламіну (93 м мол) і суміш перемішують протягом 1 години. Далі порціями додають боргідрид натрію (120 м мол). Суміш залишають нагріватися до кімнатної температури, після чого перемішують протягом наступних двох годин і далі очищують на суміші NaHCO<sub>3</sub>/льод. Із суміші метанол випаровують, а залишок екстрагують етилацетатом. Органічний шар висушують над сульфатом магнію, а після відфільтровування сушильної речовини фільтрат концентрують при зниженому тиску для отримання сирого продукту чистотою вище 90% (UPLC/MS) з виходом 78%.

#### б) Приготування проміжної речовини формули (Me-IIIa)

N-Метил-1-(3-нітрофеніл)метиламін (15 м мол) розчиняють у ацетонітрилі (100 мл) і додають похідне галогену (Va) (15 м мол), карбонат калію (45 м мол) і каталітичну кількість йодиду калію. Після цього суміш перемішують в умовах відливу протягом 18 годин. Далі суміш охолоджують, осад відфільтровують, а розчинника випаровують із фільтрату. Залишок розподіляють між метиленхлоридом і водою. Органічний шар відділяють і висушують над сульфатом магнію. Після відфільтровування сушильної речовини розчинника випаровують із фільтрату, а залишок очищують методом «флеш»-хроматографії (метиленхлорид/метанол 9:1 об'єм/об'єм) для отримання сирого продукту чистотою вище 90% (UPLC/MS) з виходом 65-90%.

У відповідності з наведеною вище загальною методикою, були приготовані наступні сполуки: 2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)-N-метил-N-(3-нітробензил)етиламін (Me-IIIa-2), 2-[(2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-7-ілокси]-N-метил-N-(3-нітробензил)етиламін (Me-IIIa-3),

2-(1H-індол-4-ілокси)-N-метил-N-(3-нітробензил)етиламін (Me-IIIa-4) і

2-[(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)окси]-N-метил-N-(3-нітробензил)етиламін (Me-IIIa-5).

#### с) Приготування проміжної речовини формули (Me-IIa)

Відповідну проміжну речовину формули (Me-IIIa) (3,5 м мол) розчиняють в етанолі (100 мл) з наступним додаванням хлориду олова (II) (17 м мол).

Суміш перемішують при 60°C протягом 4 годин, далі етанол випаровують, а залишок розподіляють між етилацетатом і водою. Органічний шар відділяють і висушують над сульфатом магнію. Після відфільтровування сушильної речовини розчинника випаровують з фільтрату для отримання продукту чистотою більше 90% (UPLC/MS) з виходом 90-98%.

У відповідності з наведеною вище методикою були приготовані наступні сполуки:

3-([2-(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етил](метил)аміно)метиланілін (Me-IIa-2),

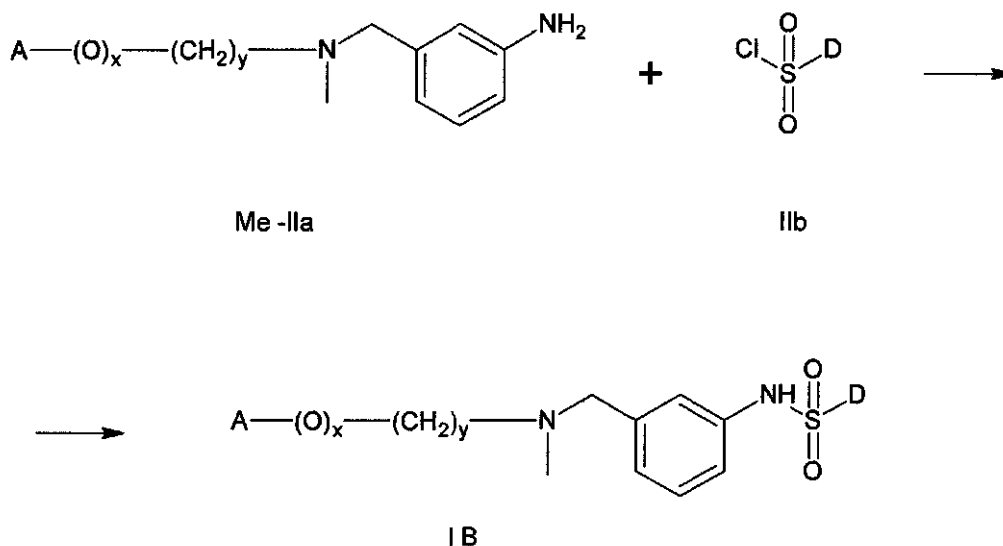
3-([2-[(2,2-диметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-7-іл)окси]етил](метил)аміно)метиланілін (Me-IIa-3),

3-([2-(1H-індол-4-ілокси)етил](метил)аміно)метиланілін (Me-IIa-4), а також

3-([2-[(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ілокси] етил] (метил)аміно)метиланілін (Me-IIa-5).

Приклад 4.

Приготування сполук (IB) відповідно до винаходу - загальна методика



Відповідну сполуку формули (Me-IIa) (0,32 м мол), приготовану у відповідності з прикладом 3, розчиняють у сухому метиленхлориді (10 мл), після чого додають піридин (1 мл) і сульфонілхлорид (0,32 м мол). Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі з наступним видаленням піридину методом співвипаровування з толуолом, а залишок розподіляють між водою і етилацетатом. Органічний шар відділяють і висушують над сульфатом магнію. Після відфільтровування сушильної речовини розчинника випаровують з фільтрату, а залишок очищують методом «флеш»-хроматографії (метиленхлорид/метанол 9:1) для отримання сполук за винаходом (IB) у вигляді масел.

Вихід сполук (IB) становив 70-90%, а чистота після очищення методом вискоєфективної рідинної хроматографії (HPLC) знаходилася у діапазоні 90-100%.

Структура приготованих сполук була підтверджена результатами досліджень методом мас-спектрометрії (MS) та/або методом ядерного магнітного резонансу ( $^1\text{H}$  NMR).

У відповідності з описаною вище загальною методикою та із застосуванням як вихідних матеріалів проміжних сполук: (Me-IIa) і сульфонілхлориду (Hb) (як описано в прикладі 2) були приготовані наступні сполуки (IB) за даним винаходом.

Сполука 57

N-[3-([2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілокси)етилметиламіно]метил)феніл]-бензолсульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-2) і сульфонілхлорид (IIb-1). MS: 456  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

Сполука 58

N-[3-([2-[(2,2-диметил-3H-бензофуран-7-іл)окси]етилметиламіно]метил)феніл]-бензолсульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-3) і сульфонілхлорид (IIb-1). MS: 468  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

Сполука 59

N-[3-([2-(1H-індол-4-ілокси)етилметиламіно]метил)феніл] бензолсульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-4) і сульфонілхлорид (IIb-1). MS: 436  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

Сполука 60

N-[3-([3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил)феніл] бензолсульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-1). MS: 455  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .



- Сполука 61  
4-фтор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-бензолсульфонамід  
Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-  
5 IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-3). MS: 473 [M+H<sup>+</sup>].
- Сполука 62  
3,4-дифтор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-бензолсульфонамід  
Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-  
10 IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-4). MS: 491 [M+H<sup>+</sup>].
- Сполука 63  
3-хлор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-бензолсульфонамід  
Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-  
15 IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-5). MS: 489 [M+H<sup>+</sup>].
- Сполука 64  
4-хлор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-бензолсульфонамід  
Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-  
20 IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-6). MS: 489 [M+H<sup>+</sup>].
- Сполука 65  
3,4-дихлор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-бензолсульфонамід  
Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-  
25 IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-7). MS: 523 [M+H<sup>+</sup>].
- Сполука 66  
3-бром-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-бензолсульфонамід  
Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-  
30 IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-8). MS: 533 [M+H<sup>+</sup>].
- Сполука 67  
4-бром-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-бензолсульфонамід  
Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-  
35 IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-9). MS: 533 [M+H<sup>+</sup>].
- Сполука 68  
N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-4-іод-бензолсульфонамід  
Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-  
40 IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-10). MS: 580 [M+H<sup>+</sup>].
- Сполука 69  
N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-3-метил-бензолсульфонамід  
Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-  
45 IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-11). MS: 469 [M+H<sup>+</sup>].
- Сполука 70  
N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-4-метил-бензолсульфонамід  
Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-  
50 IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-12). MS: 469 [M+H<sup>+</sup>].
- Сполука 71  
N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-4-пропіл-бензолсульфонамід  
Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-  
55 IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-13). MS: 497 [M+H<sup>+</sup>].
- Сполука 72  
4-tert-бутило-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-бензолсульфонамід  
Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-  
60 IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-14). MS: 511 [M+H<sup>+</sup>].

## Сполука 73

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-3-(трифторметил) бензолсульфонамід

5 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-15). MS: 523 [M+H<sup>+</sup>].

## Сполука 74

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-4-(трифторметил) бензолсульфонамід

10 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-16). MS: 523 [M+H<sup>+</sup>].

## Сполука 75

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-3-метокси-бензолсульфонамід

15 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-18). MS: 485 [M+H<sup>+</sup>].

## Сполука 76.

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-4-метокси-бензолсульфонамід

20 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-19). MS: 485 [M+H<sup>+</sup>].

## Сполука 77

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-4-(фтор-метокси) бензолсульфонамід

25 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-20). MS: 539 [M+H<sup>+</sup>].

## Сполука 78

3-ціано-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-бензолсульфонамід

30 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-21). MS: 480 [M+H<sup>+</sup>].

## Сполука 79

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-4-феніл-бензолсульфонамід

35 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-23). MS: 531 [M+H<sup>+</sup>].

## Сполука 80

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]thiophene-2-сульфонамід

40 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-24). MS: 461 [M+H<sup>+</sup>].

## Сполука 81

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл] тіофен-3-сульфонамід  
Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-25). MS: 461 [M+H<sup>+</sup>].

## Сполука 82

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-2,5-диметил-тіофен-3-сульфонамід

50 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-26). MS: 489 [M+H<sup>+</sup>].

## Сполука 83

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-5-ізоксазол-5-іл-тіофен-2-сульфонамід

55 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-27). MS: 528 [M+H<sup>+</sup>].

## Сполука 84

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]нафталін-1-сульфонамід

60 Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-28). MS: 505 [M+H<sup>+</sup>].

## Сполука 85

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-29). MS: 505 [M+H<sup>+</sup>].

5 Сполука 86

6-хлоро-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-нафталін-2-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-30). MS: 539 [M+H<sup>+</sup>].

10 Сполука 87

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6- сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-32). MS: 513 [M+H<sup>+</sup>].

15 Сполука 88

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-1,3-бензо-діоксол-5-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-33). MS: 499 [M+H<sup>+</sup>].

20 Сполука 89

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-2-оксо-індолін-5-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-34). MS: 510 [M+H<sup>+</sup>].

25 Сполука 90

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-a]імідазол-3- сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-35). MS: 485 [M+H<sup>+</sup>].

30 Сполука 91

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-1-метил-індол-4-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-37). MS: 508 [M+H<sup>+</sup>].

35 Сполука 92

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-1-метил-індол-5-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-38). MS: 508 [M+H<sup>+</sup>].

40 Сполука 93

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-1,3-бензотіазол-4-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-39). MS: 512 [M+H<sup>+</sup>].

45 Сполука 94

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-1,3-бензотіазол-5-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-40). MS: 512 [M+H<sup>+</sup>].

50 Сполука 95

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]бензофуран-2-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-41). MS: 495 [M+H<sup>+</sup>].

55 Сполука 96

N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-бензотіофен-3-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-43). MS: 511 [M+H<sup>+</sup>].

60 Сполука 97

5-фтор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-3-метил-бензотіофен-2-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-46). MS: 543 [M+H<sup>+</sup>].

5 Сполука 98

5-хлор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-3-метил-бензотіофен-2-сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-47). MS: 559 [M+H<sup>+</sup>].

10 Сполука 99

3-хлор-4-фтор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл] бензол сульфонамід

Названа вище сполука була приготована, застосовуючи як вихідні компоненти сполуку (Me-IIa-5) і сульфонілхлорид (IIb-48). MS: 507 [M+H<sup>+</sup>].

15 Приклад 5.

Фармакологія in vitro: аналіз зразків випробовування зв'язування.

20 Спорідненість сполук даного винаходу до дофамінергічних, серотонінергічних, адренергічних, мускаринових M3, гістамінергічних H1, сигма-рецепторів і рецепторів транспортера серотоніну (SERT) була перевірена за допомогою описаних нижче методів, які полягають у визначенні ступеню їх зв'язування з даними рецепторами з використанням радіологічних (радіолігандних) методів дослідження рецепторів. Специфічне зв'язування ліганду з рецепторами визначається як різниця між загальним зв'язуванням і неспецифічним зв'язуванням, визначеним у присутності надлишку неміченого ліганду.

25 Результати виражаються як відсоток контрольного специфічного зв'язування ((виміряне специфічне зв'язування / контрольне специфічне зв'язування) x 100), отриманий у присутності досліджуваних сполук. Сполуки були протестовані на їх спорідненість до рецепторів при концентрації  $1 \times 10^{-6}$  M.

30 Умови та методологія випробувань in vitro з посиланнями на літературу наведені в Таблиці 1, а результати випробувань для представників сполук наведені в Таблиці 2 (дофамінергічні рецептори D2 і D3), в Таблиці 3 (дофамінергічні рецептори D1 і D4.4), в Таблиці 4 (серотонінергічні рецептори 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT6, 5-HT7), в Таблиці 5 (серотонінергічні рецептори 5-HT2C), в Таблиці 6 (сигма-рецептори ( $\sigma$ )), в Таблиці 7 (адренергічні рецептори  $\alpha_1$ , гістамінергічні рецептори H1 і мускаринові рецептори M3), в Таблиці 8 (адренергічні рецептори  $\alpha_2C$ ), в Таблиці 9 (рецептори транспортера серотоніну (SERT)).

35

Таблиця 1

Умови та методологія випробувань 1N vitro зразків зв'язування

Зразок	Джерело	Радіоліганд	Концент- рація	Kd	Неспе- цефічн.	Інку- бація	Метод виявлення	Поси- лення
$\alpha 1$ (не- селект.)	Кора головного мозку щура	[ $^3\text{H}$ ]празозин	0,25 нМ	0,09 нМ	празозин (0,5 $\mu\text{M}$ )	60 хвил. 22°C	Підрахунок мерехтіння	1
$\alpha 2\text{C}$ (h)	Людський рекомбінант (клітини CHO)	[ $^3\text{H}$ ]RX 821002	2 нМ	0,95 нМ	(-) епінефрін (100 $\mu\text{M}$ )	60 хвил. 22°C	Підрахунок мерехтіння	2
D1 (h)	Людський рекомбінант (клітини CHO)	[ $^3\text{H}$ ]SCH 23390	0,3 нМ	0,2 нМ	SCH 23390 (1 $\mu\text{M}$ )	60 хвил. 22°C	Підрахунок мерехтіння	3
D2S (h)	Людський рекомбінант (клітини НЕК-293)	[ $^3\text{H}$ ]метил- спіперон	0,3 нМ	0,15 нМ	(+) бутакла- мол (10 $\mu\text{M}$ )	60 хвил. 22°C	Підрахунок мерехтіння	4
D3 (h)	Людський рекомбінант (клітини CHO)	[ $^3\text{H}$ ]метил- спіперон	0,3 нМ	0,085 нМ	(+)бутакл амол (10 $\mu\text{M}$ )	60 хвил. 22°C	Підрахунок мерехтіння	5
D4.4 (h)	Людський рекомбінант (клітини CHO)	[ $^3\text{H}$ ]метил- спіперон	0,3 нМ	0,19 нМ	(+)бутак- ламол (10 $\mu\text{M}$ )	60 хвил. 22°C	Підрахунок мерехтіння	6
H1 (h)	Людський рекомбінант (клітини НЕК-293)	[ $^3\text{H}$ ]піриламін	1 нМ	1,7 нМ	піриламін (1 $\mu\text{M}$ )	60 хвил. 22°C	Підрахунок мерехтіння	7
M3 (h)	Людський рекомбінант (клітини CHO)	[ $^3\text{H}$ ]4-DAMP	0,2 нМ	0,5 нМ	атропін (1 $\mu\text{M}$ )	60 хвил. 22°C	Підрахунок мерехтіння	8
5-HT1A (h)	Людський рекомбінант (клітини НЕК-293)	[ $^3\text{H}$ ]8-ОН- DPAT	0,3 нМ	0,5 нМ	8-ОН- DPAT (10 $\mu\text{M}$ )	60 хвил. 22°C	Підрахунок мерехтіння	9
5-HT2A (h)	Людський рекомбінант (клітини НЕК-293)	[ $^3\text{H}$ ]кетанзерін	0,5 нМ	0,6 нМ	катан- зерін (1 $\mu\text{M}$ )	60 хвил. 22°C	Підрахунок мерехтіння	10
5-HT2C (h)	Людський рекомбінант (клітини НЕК- 293)	[ $^3\text{H}$ ]мезулергін	1 нМ	0,5 нМ	RS 102221 (10 $\mu\text{M}$ )	120 хвил. 37°C	Підрахунок мерехтіння	11
5-HT6 (h)	Людський рекомбінант (клітини CHO)	[ $^3\text{H}$ ]LSD	2 нМ	1,8 нМ	серотонін (100 $\mu\text{M}$ )	120 хвил. 37°C	Підрахунок мерехтіння	12
5-HT7 (h)	Людський рекомбінант (клітини CHO)	[ $^3\text{H}$ ]LSD	4 нМ	2,3 нМ	серотонін (10 $\mu\text{M}$ )	120 хвил. 22°C	Підрахунок мерехтіння	13
$\sigma$ (не- селект.)	Кора головного мозку щура	[ $^3\text{H}$ ]DTG	8 нМ	29 нМ	галопе- ридол (10 $\mu\text{M}$ )	120 хвил. 22°C	Підрахунок мерехтіння	14
SERT (h)	Людський рекомбінант (клітини CHO)	[ $^3\text{H}$ ]іміпрамін	2 нМ	1,7 нМ	іміпрамін (10 $\mu\text{M}$ )	60 хвил. 22°C	Підрахунок мерехтіння	15

Таблиця 2

Результати випробувань зв'язування рецепторів D2 и D3 відносно представників сполук за винаходом

Сполука №	Рецептор D2 [%]	Рецептор D3 [%]	Сполука №	Рецептор D2 [%]	Рецептор 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			

Таблиця 3

Результати випробувань зв'язування рецепторів D1 и D4.4 відносно представників сполук за винаходом

Сполука №	Рецептор D1 [%]	Рецептор D4.4 [%]	Сполука №	Рецептор D1 [%]	Рецептор 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

Таблиця 3

Результати випробувань зв'язування рецепторів D1 и D4.4 відносно представників сполук за винаходом

Сполука №	Рецептор D1 [%]	Рецептор D4.4 [%]	Сполука №	Рецептор D1 [%]	Рецептор D4.4 [%]
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			

Таблиця 4

Результати випробувань зв'язування серотонінергічних рецепторів 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT6 і 5-HT7 відносно представників сполук за винаходом

Сполука №	Рецептор 5-HT1A [%]	Рецептор 5-HT2A [%]	Рецептор 5-HT6 [%]	Рецептор 5-HT7 [%]
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

Таблиця 4

Результати випробувань зв'язування серотонінергічних рецепторів 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>6</sub> і 5-HT<sub>7</sub> відносно представників сполук за винаходом

Сполука №	Рецептор 5-HT <sub>1A</sub> [%]	Рецептор 5-HT <sub>2A</sub> [%]	Рецептор 5-HT <sub>6</sub> [%]	Рецептор 5-HT <sub>7</sub> [%]
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

Таблиця 5

Результати випробувань зв'язування серотонінергічних рецепторів 5-HT<sub>2C</sub> відносно представників сполук за винаходом

Сполука №	Рецептор 5-HT <sub>2C</sub> [%]	Сполука №	Рецептор 5-HT <sub>2C</sub> [%]	Сполука №	Рецептор 5-HT <sub>2C</sub> [%]
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		



Таблиця 6

Результати випробування на з'єднання для тестування спорідненості рецепторів  $\sigma$  відносно представників сполук за винаходом

Сполука №	Рецептор $\sigma$ [%]	Сполука №	Рецептор $\sigma$ [%]	Сполука №	Рецептор $\sigma$ [%]
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		

Таблиця 7

Результати випробування на з'єднання для адренергічних рецепторів  $\alpha_1$ , гістамінергічних рецепторів H1 і мускаринових рецепторів M3 відносно представників сполук за винаходом

Сполука №	$\alpha_1$ [%]	H1 [%]	M3 [%]	Сполука №	$\alpha_1$ [%]	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				

Таблиця 8

Результати випробування на з'єднання для адренергічних рецепторів  $\alpha 2C$  відносно представників сполук за винаходом

Сполука №	$\alpha 2C$ [%]	Сполука №	$\alpha 2C$ [%]	Сполука №	$\alpha 2C$ [%]
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		

Таблиця 9

Результати випробування на з'єднання для рецепторів транспортера серотоніну (SERT) відносно представників сполук за винаходом

Сполука №	SERT [%]	Сполука №	SERT [%]	Сполука №	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		

Здатність блокування калієвих каналів hERG

- 5 Здатність блокування калієвих каналів hERG визначали з використанням електрофізіологічного методу і клонували калієві канали hERG (ген KCNH2, експресований в клітинах CHO) в якості біологічного матеріалу.

Ефекти були оцінені з використанням системи IonWorks<sup>TM</sup> Quattro (MDS-AT).

- 10 hERG-струм було виявлено із застосуванням імпульсної моделі з фіксованими амплітудами (кондиціонуючий попередній імпульс: -80 мВ протягом 25 мс; тестовий імпульс: +40 мВ протягом

80 мс) із утримуючого потенціалу 0 мВ. hERG-струм визначали як різницю між піковим струмом при 1 мс після етапу тестування до +40 мВ і стаціонарним струмом в кінці етапу до +40 мВ.

Збір та аналіз даних проводили з використанням програмного забезпечення операційної системи Ion Works Quattro™ (версія 2.0.2; Molecular Devices Corporation, Union City, CA). Дані були скориговані для струму витоку.

Блок hERG було розраховано як:  $\text{блок\%} = (1 - I_{TA} / I_{\text{контр.}}) \times 100\%$ , де  $I_{\text{контр.}}$  та  $I_{TA}$  являли собою струми, виявлені тестовим імпульсом у контрольному зразку та в присутності тестованої сполуки, відповідно. Результати представлені в Таблиці 10.

Таблиця 10

## Результати тестування для представників сполук

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

Згадані вище результати для характерних сполук показують, що сполуки за винаходом демонструють високу спорідненість до певної кількості моноамінергічних рецепторів, пов'язаних з потенційною активністю при лікуванні захворювань центральної нервової системи. Зокрема, переважними є сполуки, які одночасно проявляють високу спорідненість до дофамінергічних D2 і серотонінергічних 5-HT6 та/або 5-HT7 рецепторів. Така активність, зокрема, може бути корисною для нових антипсихотичних лікарських засобів не тільки завдяки ефективності лікування позитивних симптомів, але також і негативних та когнітивних симптомів шизофренії.

Крім того, особливо переважні сполуки проявляють високу спорідненість до серотонінергічних рецепторів 5-HT6 та/або 5-HT7, але більш низьку спорідненість до дофамінергічних рецепторів D2, що може стати корисним у якості додаткової терапії при лікуванні негативних і когнітивних симптомів шизофренії, а також при лікуванні депресії, порушень, пов'язаних з відчуттям страху, та інших хвороб, для яких така модуляція рецептора може спричинити терапевтичний ефект, особливо відносно поведінкових і психологічних, а також когнітивних симптомів деменції. Важливою ознакою сполук за даним винаходом є також значно нижча (від помірної до дуже низької) спорідненість до біологічних цілей, які асоціюються з побічними ефектами, а саме, таких рецепторів як альфа 1, H1, M3, 5-HT2C або hERG - калієвий канал. Така ознака має особливу перевагу в контексті створення препаратів, які мають покращений профіль безпеки у порівнянні з сучасними засобами лікування.

## Приклад 6

## Антипсихотична активність у мишах

Потенційна антипсихотична активність була перевірена на характерній сполуці 60 в мишачій моделі психозу з залученням індукування рухової гіперфункції методом застосування психотоміметичної речовини - d-амфетаміну. Здатність тестованої речовини вилучати такий ефект є мірою потенційної антипсихотичної активності.

## Тварини

Чоловічі особини мишей CD-1 вагою 20-22 г, отримані з акредитованого об'єкта утримання тварин, що знаходиться при медичному коледжу Ягеллонського університету (Jagiellonian University), були згруповані і розташовані на період 3-4 днів у клітках, виготовлених з сотового полікарбонату Makrolon типу 3 (розміри 26,5 x 15 x 42 см) в екологічно контрольованому середовищі, в кімнаті для проведення експериментів (температура навколишнього середовища 22-20 °C, відносна вологість 50-60%, співвідношення світлого циклу і темного циклу становить 12:12, світлий цикл розпочинався о 8:00), в групах з 15.

Стандартна лабораторна їжа (Morigram, Agropol) і фільтрована вода були у вільному доступі. За день до експериментів обладнання, що створює «білий шум» (один з видів стаціонарних шумів), було включено на період протягом 30 хвилин, а мишей чи пацюків було зважено з точністю до 1 граму. Тварини за принципом випадковості були розподілені в групи лікування. Всі експерименти проводилися двома спостерігачами, які не були обізнані відносно лікування, що застосовувалося між 9:00 і 14:00 по окремим групах тварин. Всі тварини були використані тільки один раз і знищені відразу ж після експерименту. Всі експериментальні процедури були затверджені IV Національною Комісією з Біоетики у Варшаві.

Опорно-рухова гіперактивність, спричинена d-амфетаміном Рухова активність була зареєстрована із застосуванням активності багатоканального монітору типу Opto M3

(MultiDevice Software (програмне забезпечення MultiDevice). v. 1.3, Columbus Instruments). Мишей індивідуально розміщували в пластикові клітки (22 x 12 x 13 см), а потім протягом 2 годин рахували переходи по кожному каналу (здатність до пересування) з реєстрацією даних кожні 5 хвилин. Клітки промивали 70% етанолом після кожної миші. Лікарський засіб d-амфетаміну підшкірно (s.c.) і сполуку 60 внутрішньочеревно (i.p.) було введено 10 мишам на групу лікування якраз перед тестуванням.

Таблиця 11

Результати випробування рухової гіперактивності, спричиненої d-амфетаміном

Сполука	МЕД* [мг/кг]
60	10

\* МЕД = мінімальна ефективна доза

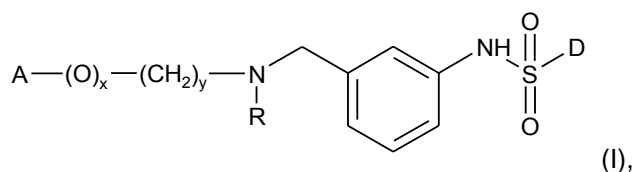
Характерна тестована сполука виявилася активною при веденні процесу, який є показовим для демонстрації антипсихотичної активності.

Посилання:

1. Greengrass, P. and Bremner, R. (1979), Eur. J. Pharmacol, 55: 323-326.
2. Devedjian et al. (1994), Eur. J. Pharmacol, 251: 43-49
3. Zhou et al. (1990), Nature, 341: 76-80.
4. Grandy et al. (1989), Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A., 86: 9762-9766.
5. Mackenzie et al. (1994), Em. J. Pharmacol, 266: 79-85.
6. Van Tol et al. (1992), Nature, 358: 149-152.
7. Smit et al. (1996), Brit. J. Pharmacol, UTj 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, 775: 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, 231: 117-126.
15. Tatsumi et al. (1999), Em. J. Pharmacol, 368.: 277-283.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука загальної формули (I):



де

A являє собою:

феніл, не заміщений або заміщений одним замісником, вибраним з групи, до складу якої входить атом галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, OH і феніл; або

9-або 10-членну біциклічну групу, зв'язану з -(O)<sub>x</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-через одного з її ароматичних атомів вуглецю, що складається з бензольного кільця, з'єданого з:

5-членним гетероароматичним кільцем, що містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з групи, що складається з N і O, при цьому, якщо таке гетероароматичне кільце містить 2 гетероатоми, то принаймні одним з них є N, і така біциклічна група є не заміщеною або заміщеною атомом галогену; або

5-або 6-членним неароматичним гетероциклічним кільцем, що має 1 або 2 атоми O, при цьому гетероциклічне кільце є не заміщеним або заміщеним одним або кількома C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілами;

D являє собою групу, вибрану з переліку речовин, до якого входять:

феніл, не заміщений або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, до складу якої входять  $C_1$ - $C_4$ -алкіл,  $C_1$ - $C_3$ -алкілокси, галоген- $C_1$ - $C_3$ -алкіл, галоген- $C_1$ - $C_3$ -алкілокси, атом галогену, -CN і феніл;

нафтил, не заміщений або заміщений одним атомом галогену;

5 тіофен, не заміщений або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, до складу якої входять  $C_1$ - $C_3$ -алкіл, атом галогену і 5-членне гетероароматичне кільце, що має 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з N і O, при цьому, якщо таке гетероароматичне кільце містить 2 гетероатоми, то принаймні одним з них є N;

10 біциклічна група, до складу якої входить кільце імідазолу, з'єднане з 5-членним неароматичним карбоциклічним кільцем, зв'язаним з половинною сульфонамідною часткою через одного з його ароматичних атомів вуглецю;

біциклічна група, до складу якої входить бензольне кільце, з'єднане з 5-членним гетероароматичним кільцем, що має 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з групи, що складається з N, O і S, причому, якщо таке гетероароматичне кільце містить 2 гетероатоми, то принаймні одним з них є N, і біциклічна група є не заміщеною або заміщеною одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, до складу якої входять  $C_1$ - $C_3$ -алкіл і атом галогену, і з'єднана з половинною сульфонамідною часткою через один з її ароматичних атомів вуглецю; і

20 біциклічна група, до складу якої входить бензольне кільце, з'єднане з 5-або 6-членним неароматичним гетероциклічним кільцем, що має 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з групи, яка складається з N і O, що не заміщено або заміщено одним =O і з'єднано з половинною сульфонамідною часткою через один з атомів вуглецю бензольного кільця;

R являє собою H або -CH<sub>3</sub>;

x є 0 або 1;

25 y є 2 або 3;

і фармацевтично прийнятні солі та сольвати,

за умови, що

якщо x є 0, а y є 2, то D є нафтилом, не заміщеним або заміщеним одним атомом галогену, а

якщо R являє собою -CH<sub>3</sub>, то A є не заміщеним або заміщеним фенілом.

30 2. Сполука за п. 1, де A являє собою феніл, не заміщений або заміщений одним замісником, вибраним з групи, до складу якої входять: атом галогену,  $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $C_1$ - $C_3$ -алкілокси, OH і феніл.

3. Сполука за п. 1, де A являє собою 9-або 10-членну біциклічну групу, приєднану до -(O)<sub>x</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-через один з її ароматичних атомів вуглецю, що містить бензольне кільце, з'єднане з 5-членним гетероароматичним кільцем, що містить 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з групи, до складу якої входять N і O, при цьому, якщо таке гетероароматичне кільце містить 2 гетероатоми, то принаймні одним з них є N, і така біциклічна група є не заміщеною або заміщеною атомом галогену.

4. Сполука за п. 1, де A являє собою 9-або 10-членну біциклічну групу, приєднану до -(O)<sub>x</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-через один з її ароматичних атомів вуглецю, що містить бензольне кільце, з'єднане з 5-або 6-членним неароматичним гетероциклічним кільцем, що має 1 або 2 атоми O, при цьому гетероциклічне кільце є не заміщеним або заміщеним одним або кількома  $C_1$ - $C_3$ -алкілами.

5. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-4, де D являє собою феніл, не заміщений або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, до складу якої входять  $C_1$ - $C_4$ -алкіл,  $C_1$ - $C_3$ -алкілокси, галоген- $C_1$ - $C_3$ -алкіл, галоген- $C_1$ - $C_3$ -алкілокси, атом галогену, -CN і феніл.

6. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-4, де D являє собою нафтил, не заміщений або заміщений одним атомом галогену.

7. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-4, де D являє собою тіофен, не заміщений або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, до складу якої входять  $C_1$ - $C_3$ -алкіл, атом галогену і 5-членне гетероароматичне кільце, що має 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з N і O, при цьому, якщо таке гетероароматичне кільце містить 2 гетероатоми, то принаймні одним з них є N.

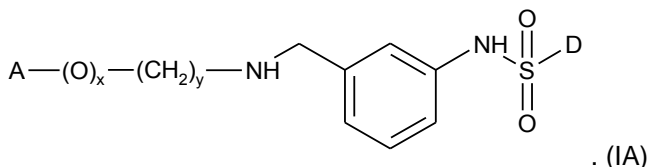
8. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-4, де D являє собою біциклічну групу, яка включає в себе кільце імідазолу, з'єднане з 5-членним неароматичним карбоциклічним кільцем, з'єднаним з половинною сульфонамідною часткою через один з ароматичних атомів вуглецю.

9. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-4, де D являє собою біциклічну групу, що складається з бензольного кільця, з'єданого з 5-членним гетероароматичним кільцем, яке має 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з групи, що складається з N, O і S, при цьому, якщо таке гетероароматичне кільце містить 2 гетероатоми, то принаймні одним з них є N, і біциклічна група є не заміщеною або заміщеною одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з

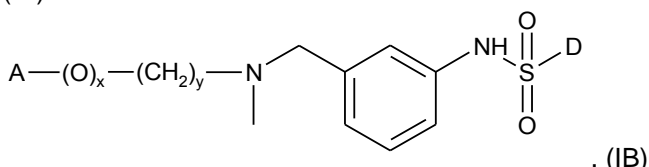
групи, до складу якої входять  $C_1$ - $C_3$ -алкіл і атом галогену, і приєднаною до сульфонамідної половинної частки через один з її ароматичних атомів вуглецю.

10. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-4, де D являє собою біциклічну групу, яка включає в себе бензольне кільце, з'єднане з 5-або 6-членним неароматичним гетероциклічним кільцем, яке має 1 або 2 гетероатоми, незалежно вибрані з групи, яка складається з N і O, що не заміщено або заміщено одним =O і приєднано до сульфонамідної половинної частки через один з атомів вуглецю бензольного кільця.

11. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-10, де R являє собою H, що має загальну формулу (IA):



12. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-10, де R являє собою  $-CH_3$ , що має загальну формулу (IB):



13. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-12, де  $x \in 1$ , а  $y \in 2$  або  $x \in 0$ , а  $y \in 3$ .  
 14. Сполука за п. 13, де  $x \in 1$ , а  $y \in 2$ .  
 15. Сполука за п. 13, де  $x \in 0$ , а  $y \in 3$ .  
 16. Сполуки за п. 6, де  $x \in 0$ , а  $y \in 2$ .  
 17. Сполука за п. 1, вибрана з групи, до складу якої входять наступні сполуки:  
 N-[3-[(фенілетиламіно)метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,  
 N-[3-[(2-феноксіетиламіно)метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,  
 N-[3-[(3-фенілпропіламіно)метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(3-фторфеноксі)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[3-(3-фторфеноксі)пропіламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(3-хлорфеніл)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(3-хлорфеноксі)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(3-метилфеніл)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(2-метоксифеніл)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(2-метоксифеноксі)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(3-метоксифеніл)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілоксі)етиламіно]метил]феніл]-4-пропіл-  
 бензолсульфонамід,  
 N-[3-[[2-(3-метоксифеноксі)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(4-метоксифеніл)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(4-метоксифеноксі)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[3-(4-метоксифеніл)пропіламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(3-гідроксифеніл)етиламіно]метил]феніл]нафталін-2-сульфонамід,  
 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілоксі)етиламіно]метил]феніл]бензолсульфонамід,  
 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілоксі)етиламіно]метил]феніл]-3-  
 фторбензолсульфонамід,  
 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілоксі)етиламіно]метил]феніл]-4-  
 фторбензолсульфонамід,  
 4-хлор-N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілоксі)етиламіно]метил]феніл]-  
 бензолсульфонамід,  
 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілоксі)етиламіно]метил]феніл]-4-іодбензолсульфонамід,  
 N-[3-[[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілоксі)етиламіно]метил]феніл]-3-  
 метилбензолсульфонамід,  
 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілоксі)етиламіно]метил]феніл]-3-  
 (трифторметил)бензолсульфонамід,  
 N-[3-[[2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-ілоксі)етиламіно]метил]феніл]-3-  
 метоксибензолсульфонамід,

- [illegible]

[illegible]



- N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-1,3-бензотіазол-5-сульфонамід,  
 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]бензофуран-2-сульфонамід,  
 5 N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]бензотіофен-3-сульфонамід,  
 5-фтор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-3-метилбензотіофен-2-сульфонамід,  
 5-хлор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]-3-метилбензотіофен-2-сульфонамід,  
 10 3-хлор-4-фтор-N-[3-[[3-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-іл)пропілметиламіно]метил]феніл]бензолсульфонамід,  
 і їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати.  
 18. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I), як визначено в будь-якому  
 15 одному з пп. 1-17, як активний інгредієнт в поєднанні з фармацевтично прийнятним (прийнятними) носієм (носіями) і/або наповнювачем (наповнювачами).

---

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601