

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480022169.1

[51] Int. Cl.

A61K 31/4045 (2006.01)
C07D 209/08 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年7月29日

[11] 授权公告号 CN 100518736C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.7.29

[21] 申请号 200480022169.1

[30] 优先权

[32] 2003.7.30 [33] ES [31] P200301807

[86] 国际申请 PCT/EP2004/008512 2004.7.29

[87] 国际公布 WO2005/013978 英 2005.2.17

[85] 进入国家阶段日期 2006.1.28

[73] 专利权人 埃斯特韦实验室有限公司
地址 西班牙巴塞罗那

[72] 发明人 R·梅塞维达尔 X·桐都尼索莱尔
A·多达尔朱拉斯

[56] 参考文献

WO02/060871A1 2002.8.8

EP0815861A1 1998.1.7

WO03/042175A1 2003.5.22

US3472870A1 1969.10.14

审查员 尹俊亭

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 关立新 李连涛

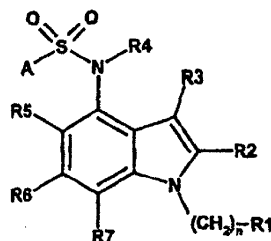
权利要求书4页 说明书42页

[54] 发明名称

吲哚-4 磺酰胺衍生物, 它们的制备及其作为
5-HT-6 调节剂的用途

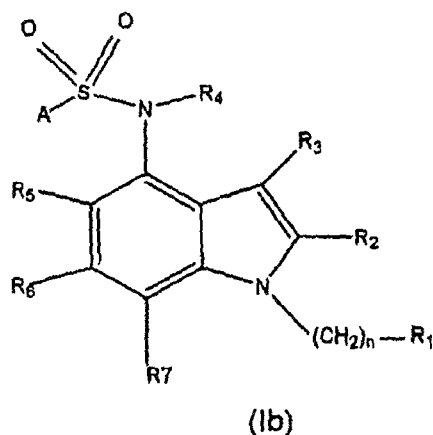
[57] 摘要

本发明涉及新的通式 (Ia, Ib, Ic) 的磺酰胺衍生物, 它们任选地以立体异构体, 优选以对映异构体或非对映异构体, 外消旋化合物之一的形式存在, 或以任意混合比的至少两种立体异构体, 优选对映异构体或非对映异构体混合物的形式存在; 或其盐, 优选相应的生理上可接受的盐, 或其相应的溶剂化物; 它们的制备方法, 它们作为人类和/或兽医疗法药物的应用, 和含有它们的药物组合物。



(Ia, Ib, Ic)

1. 通式(Ib)的磺酰胺化合物,



其中

R^1 表示 $-NR^{15}R^{16}$ 基团,

R^2 , R^3 , R^5 , R^6 和 R^7 各自表示氢,

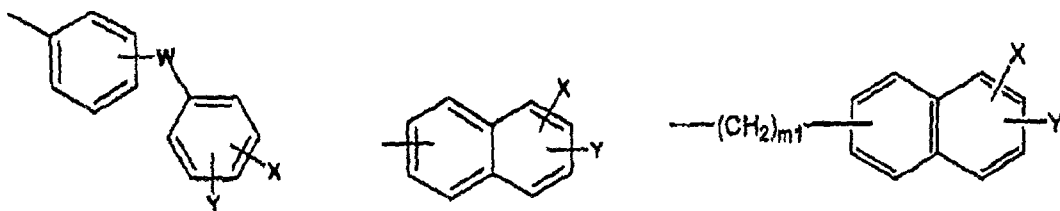
R^4 是氢或 C_1-C_6 烷基,

R^{15} 和 R^{16} 相同或不同, 各自表示氢或饱和或不饱和的, 直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_{1-4} 脂肪族基团, 其中这些取代基各自选自羟基, 氟, 氯, 溴以及三氟甲基,

A 表示选自苯并[b]噻吩基和咪唑并[2,1-b]噻唑基的杂芳基, 所述苯并[b]噻吩基和咪唑并[2,1-b]噻唑基任选被 1, 2 或 3 个选自氯, 甲基, 苯基和 $-O-$ 苯基的取代基取代, 和/或任选通过 C_{1-2} 亚烷基结合, 或

任选地至少单取代的单环芳香环系, 其中环是 6-元不含杂原子的环, 其中这些取代基各自选自卤素和直链或支链的 C_1-C_6 烷基,

或选自以下的基团:



其中 X 和 Y 彼此相互独立地表示氢或者氟、氯或溴,

W 表示两个环间的单个化学键或 O, 和

m1 是 1 或 2,

和

n 是 2,

该化合物任选地以其立体异构体之一或以其盐的形式存在。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其特征在于 R^{15} 和 R^{16} 表示氢或 C_1-C_4 烷基, 条件是 R^{15} 和 R^{16} 不同时为氢。

3. 根据权利要求 2 的化合物, 其特征在于 R^{15} 和 R^{16} 表示氢或 C_1-C_2 烷基, 条件是 R^{15} 和 R^{16} 不同时为氢。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项的化合物, 该化合物选自:

[1] N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰胺,

[2] N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-萘-2-磺酰胺,

[3] N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-萘-1-磺酰胺,

[4] N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-4-苯基苯磺酰胺,

[5] N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-2-(萘-1-基)-乙磺酰胺,

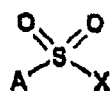
[6] N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-4-苯氧基苯磺酰胺,

[7] N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-3,5-二氯苯磺酰胺, 和

[8] 6-氯-N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-磺酰胺

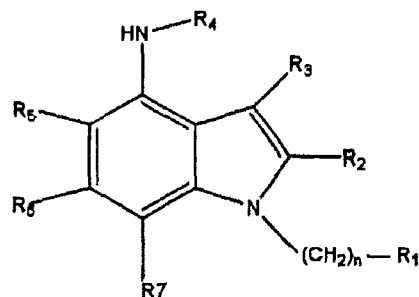
以及它们相应的盐。

5. 制备根据权利要求 1-4 中任一项定义的通式(Ib)的磺酰胺化合物的方法, 其特征在于使通式(II)的化合物,



(II)

其中 A 具有权利要求 1-4 中任一项定义的含义，X 是卤素原子，与至少一种通式 (III) 的 4-氨基咪唑化合物反应



(III)

其中 R^1 - R^7 和 n 具有权利要求 1-4 中任一项定义的含义。

6. 根据权利要求 5 的制备通式 (Ib) 的磺酰胺化合物的方法，其中卤素原子是氯。

7. 制备其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 - R^7 , n 和 A 具有权利要求 1-4 中任一项定义的含义且 R^4 表示 C_1 - C_6 烷基的根据权利要求 1-4 中任一项的通式 (Ib) 磺酰胺化合物的烷基化化合物的方法，其特征在于使至少一种其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 - R^7 , n 和 A 具有权利要求 1-4 中任一项定义的含义且 R^4 表示氢原子的通式 (Ib) 化合物与烷基卤化物或硫酸二烷基酯进行反应。

8. 制备根据权利要求 1-4 中任一项的通式 (Ib) 的化合物的盐的方法，包括在适合的溶剂中使至少一种通式 (Ib) 的化合物与无机酸或有机酸反应。

9. 一种药物，其包括至少一种根据权利要求 1-4 中任一项定义的化合物，以及任选的一种或多种药学可接受的赋形剂。

10. 至少一种根据权利要求 1-4 中任一项定义的化合物制备用于降低体重的药物的用途。

11. 至少一种根据权利要求 1-4 中任一项定义的化合物制备用于预防和/或治疗肥胖症的药物的用途。

12. 至少一种根据权利要求 1-4 中任一项定义的化合物制备用于预防和/或治疗食欲过盛的药物的用途。

13. 至少一种根据权利要求 1-4 中任一项定义的化合物制备用于预防和/或治疗厌食症的药物的用途。

14. 至少一种根据权利要求 1-4 中任一项定义的化合物制备用于预防和/或治疗过敏性肠综合症的药物的用途。

15. 至少一种根据权利要求 1-4 中任一项定义的化合物制备用于预防和/或治疗焦虑症的药物的用途。

16. 至少一种根据权利要求 1-4 中任一项定义的化合物制备用于预防和/或治疗抑郁症的药物的用途。

17. 至少一种根据权利要求 1-4 中任一项定义的化合物制备用于预防和/或治疗双相性精神障碍的药物的用途。

18. 至少一种根据权利要求 1-4 中任一项定义的化合物制备用于预防和/或治疗认知记忆障碍的药物的用途。

19. 至少一种根据权利要求 1-4 中任一项定义的化合物制备用于预防和/或治疗老年性痴呆过程的药物的用途。

20. 至少一种根据权利要求 1-4 中任一项定义的化合物制备用于预防和/或治疗阿耳茨海默氏病的药物的用途。

21. 至少一种根据权利要求 1-4 中任一项定义的化合物制备用于预防和/或治疗帕金森氏病的药物的用途。

22. 至少一种根据权利要求 1-4 中任一项定义的化合物制备用于预防和/或治疗亨廷顿氏病的药物的用途。

23. 至少一种根据权利要求 1-4 中任一项定义的化合物制备用于预防和/或治疗由认知缺陷控制的痴呆的药物的用途。

24. 至少一种根据权利要求 1-4 中任一项定义的化合物制备用于预防和/或治疗精神病的药物的用途。

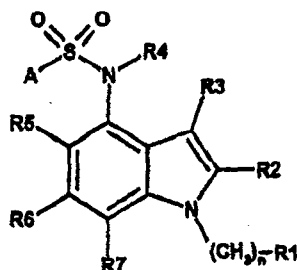
25. 至少一种根据权利要求 1-4 中任一项定义的化合物制备用于预防和/或治疗婴幼儿运动过度的药物的用途。

26. 至少一种根据权利要求 1-4 中任一项定义的化合物制备用于预防和/或治疗精神分裂症的药物的用途。

27. 至少一种根据权利要求 1-4 中任一项定义的化合物制备用于提高认知力的药物的用途。

吲哚-4 磺酰胺衍生物，它们的制备 及其作为 5-HT₆ 调节剂的用途

本发明涉及新的通式 (Ia, Ib, Ic) 的磺酰胺衍生物，



(Ia, Ib, Ic)

它们任选地以立体异构体，优选以对映异构体或非对映异构体，外消旋化合物之一的形式存在，或以任意混合比的至少两种立体异构体，优选对映异构体或非对映异构体混合物的形式存在；或其盐，优选相应的生理上可接受的盐，或其相应的溶剂化物；它们的制备方法，它们作为人类和/或兽医疗法药物的应用，和含有它们的药物组合物。

本发明的新化合物在制药工业中可用作中间体和用于制备药物。

血清素受体(5-HT) 超家族包括 7 种(5-HT₁-5-HT₇)，涵盖 14 个人类亚种[D. Hoyer 等, *Neuropharmacology*, 1997, 36, 419]. 5-HT₆ 是在大鼠中[F. J. Monsma 等, *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, 320; M. Ruat 等, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, 193, 268]和人类中[R. Kohen 等, *J. Neurochem.*, 1996, 66, 47]通过分子克隆鉴别的最后一种血清素受体。与 5-HT₆ 受体亲合的化合物可用于治疗不同的中枢神经系统和胃肠系统障碍，如过敏性肠综合征。与 5-HT₆ 受体亲合的化合物可用于治疗焦虑症，抑郁症以及认知记忆障碍 [M. Yoshioka 等, *Ann. NY Acad. Sci.*, 1998, 861, 244; A. Bourson 等, *Br. J. Pharmacol.*, 1998, 125, 1562; D. C. Rogers 等, *Br. J. Pharmacol. Suppl.*, 1999, 127, 22P; A. Bourson 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, 274, 173; A. J. Sleight 等, *Behav. Brain Res.*, 1996, 73, 245; T. A. Branchek 等, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2000, 40, 319; C. Routledge 等, *Br. J. Pharmacol.*,

2000, 130, 1606], 已经证实治疗精神分裂症的典型的和非典型的抗精神病药与 5-HT₆受体具有高亲合性[B. L. Roth 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 268, 1403; C. E. Glatt 等, *Mol. Med.*, 1995, 1, 398; F. J. Mosma 等, *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, 320; T. Shinkai 等, *Am. J. Med. Genet.*, 1999, 88, 120]. 与 5-HT₆受体亲合的化合物可用于治疗婴幼儿运动过度(ADHD, 注意力缺陷/多动症)[W. D. Hirst 等, *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 130, 1597; C. Gerard 等, *Brain Research*, 1997, 746, 207; M. R. Pranzatelli, *Drugs of Today*, 1997, 33, 379].

专利申请 WO 01/32646 公开了由二环衍生的磺酰胺, 各自为具有 5-HT₆受体拮抗活性的 6 元芳环或杂芳环。

专利申请 EP 0 733 628 公开了由具有 5-HT_{1F}受体拮抗活性的吲哚衍生的磺酰胺, 可用于治疗偏头痛。

进一步地, 证实了 5-HT₆受体在食物摄取中起作用[*Neuropharmacology*, 41, 2001, 210-219].

饮食疾病, 特别是肥胖症对于所有年龄的人的健康而言是严重的并且日益常见的威胁, 因为它们增加了发生其他严重疾病, 甚至绝症, 尤其是糖尿病和冠状动脉疾病的风险。

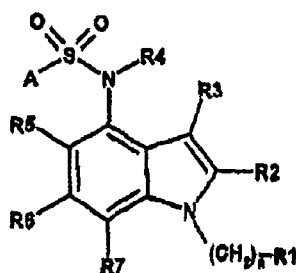
因此, 本发明的一个目的是提供新的化合物, 该化合物特别适合在药物中做活性物质, 该药物优选地可用于调节 5-HT₆受体, 提高认知力, 预防和/或治疗与食物摄取有关的障碍或疾病, 优选调节食欲, 维持, 增加或降低体重, 预防和/或治疗肥胖症, 食欲过盛, 厌食症, 恶病质, II 型糖尿病(非胰岛素依赖型糖尿病), 优选由肥胖引起的 II 型糖尿病, 预防和/或治疗胃肠道疾病, 优选过敏性肠综合征, 提高认知力, 预防和/或治疗中枢神经系统障碍, 焦虑症, 急性焦虑症, 抑郁症, 双相性精神障碍, 认知记忆障碍, 老年性痴呆过程(senile dementia process), 尤其是阿耳茨海默氏病, 帕金森氏病, 亨廷顿氏病以及多发性硬化症, 精神分裂症, 精神病或婴幼儿运动过度(ADHD, 注意缺陷/多动症), 以及其他由人类和/或动物, 优选哺乳动物, 更优选人类 5-HT₆血清素受体介导的疾病。

已经发现下文描述的通式(Ia, Ib, Ic)的吲哚-4-基磺酰胺化合物对 5-HT₆受体表现出亲合性。

因此, 这些化合物适合于制备药物, 该药物可用于预防和/或治疗

与食物摄取有关的障碍或疾病，优选调节食欲，维持，增加或降低体重，预防和/或治疗肥胖症，食欲过盛，厌食症，恶病质，II型糖尿病（非胰岛素依赖型糖尿病），优选由肥胖引起的II型糖尿病，预防和/或治疗胃肠道疾病，优选过敏性肠综合征，提高认知力，预防和/或治疗中枢神经系统障碍，焦虑症，急性焦虑症，抑郁症，双相性精神障碍，认知记忆障碍，老年性痴呆过程，尤其是阿耳茨海默氏病，帕金森氏病，亨廷顿氏病以及多发性硬化症，精神分裂症，精神病或婴幼儿运动过度（ADHD，注意缺陷/多动症），以及其他由哺乳动物，包括人类5-HT₆血清素受体介导的疾病。这些化合物还适合制备提高认知力的药物。

因此，本发明的一个方面是通式(1a)的化合物，



(1a)

其中

R^1 表示 $-NR^8R^9$ 基团或饱和或不饱和的，任选地至少单取代的环脂族基团，它包括至少一个作为环元的杂原子，和/或与饱和或不饱和的，任选地至少单取代的，任选含有至少一个做为环元的杂原子的单环或二环的环脂族环系缩合，

R^2 ， R^3 ， R^5 ， R^6 和 R^7 是相同或不同，各自表示氢，卤素，硝基，烷氧基，氨基，饱和或不饱和的，直链或支链的，任选地至少单取代的脂肪族基团，或任选地至少单取代的苯基或杂芳基，

R^4 是氢或饱和或不饱和的，直链或支链的，任选地至少单取代的脂肪族基团，

R^8 和 R^9 相同或不同，各自表示氢或饱和或不饱和的，直链或支链的，任选地至少单取代的脂肪族基团，

条件是 R^8 和 R^9 不同时是氢，并且如果 R^8 和 R^9 之一是饱和或不饱

和的，直链或支链的，任选地至少单取代的 C_1-C_4 脂肪族基团，则另一个是饱和或不饱和的，直链或支链的，任选地至少单取代的具有至少 5 个碳原子的脂肪族基团，或

R^8 和 R^9 一起与氮原子桥接形成饱和或不饱和的，任选地至少单取代的杂环，它含有至少一个作为环元其他杂原子，和/或与饱和或不饱和的，任选地至少单取代的单环或二环的环脂族环系缩合，其任选可含有至少一个做环元的杂原子，

A 表示任选地至少单取代的单环或多环的芳香环系，它通过任选地至少单取代的亚烷基，亚烯基 (alkenylene) 或亚炔基 (alkynyl--ene) 结合，和/或其可含有至少一个在其一个或多个环上做环元的杂原子，

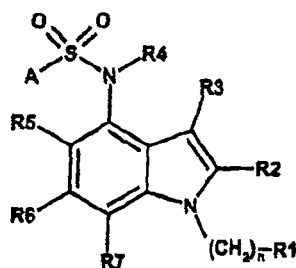
和

n 是 0, 1, 2, 3 或 4;

该化合物任选地以立体异构体，优选以对映异构体或非对映异构体，外消旋化合物之一的形式存在，或以任意混合比的至少两种立体异构体，优选对映异构体或非对映异构体的混合物的形式存在；

或其盐，优选相应的生理上可接受的盐，或其相应的溶剂化物。

本发明的另一个方面是通式 (Ib) 的化合物，



(Ib)

其中

R^1 表示 $-NR^8R^9$ 基团

R^2 , R^3 , R^5 , R^6 和 R^7 相同或不同的，各自表示氢，卤素，硝基，烷氧基，氰基，饱和或不饱和的，直链或支链的，任选地至少取代单取代的脂肪族基团，或任选地至少单取代的苯基或任选地至少单取代的杂芳基，

R^4 是氢或饱和或不饱和的，直链或支链的，任选地至少单取代的

脂肪族基团，

R^8 和 R^9 相同或不同，各自表示氢或饱和或不饱和的，直链或支链的，任选地至少单取代的 C_{1-4} 脂肪族基团，

A 表示任选地至少单取代的单环或多环的芳香环系，其通过任选地至少单取代的亚烷基，亚烯基或亚炔基结合，和/或其可含有至少一个在其一个或多个环中做环元的杂原子，

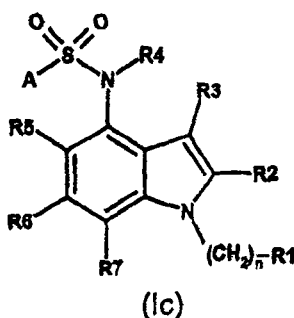
和

n 是 0, 1, 2, 3 或 4.

该化合物任选地以立体异构体，优选以对映异构体或非对映异构体，外消旋化合物之一的形式存在，或以任意混合比的至少两种立体异构体，优选对映异构体或非对映异构体混合物的形式存在；

或其盐，优选其相应的生理上可接受的盐，或其相应的溶剂化物。

本发明的另一个方面还是通式 (Ic) 的化合物，



其中

R^1 表示 $-NR^8R^9$ 基团或饱和或不饱和的，任选地至少单取代的环脂族基团，它可含有至少一个作为环元的杂原子，和/或与饱和或不饱和的，任选地至少单取代的，任选地含有至少一个做为环元的杂原子的单环或二环的环脂族环系缩合，

R^2 , R^3 , R^5 , R^6 和 R^7 相同或不同，各自表示氢，卤素，硝基，烷氧基，氰基，饱和或不饱和的，直链或支链的，任选地至少取代单取代的脂肪族基团，或任选地至少单取代的苯基或任选地至少单取代的杂芳基，

R^4 表示氢或饱和或不饱和的，直链或支链的，任选地至少单取代的脂肪族基团，

R^8 和 R^9 相同或不同，各自表示氢或饱和或不饱和的，直链或支链

的, 任选地至少单取代的脂肪族基团,

或

R^8 和 R^9 一起与氮原子桥接形成饱和或不饱和的, 任选地至少单取代的杂环, 它可含有至少一个作为环元的其他的杂原子, 和/或与饱和或不饱和的, 任选地至少单取代的单环或二环的环脂族环系缩合, 其任选可含有至少一个做环元的杂原子,

A 表示任选地至少单取代的单环或多环的芳香环系, 它通过任选地至少单取代的亚烷基, 亚烯基或亚炔基结合, 和/或其可含有至少一个在其一个或多个环中做环元的杂原子,

和

n 是 0, 1, 2, 3 或 4;

该化合物任选地以立体异构体, 优选以对映异构体或非对映异构体, 外消旋化合物之一的形式存在, 或以任意混合比的至少两种立体异构体, 优选对映异构体或非对映异构体的混合物的形式存在;

或其盐, 优选其相应的生理上可接受的盐, 或其相应的溶剂化物。

如果 R^2 - R^9 部分中的一个或多个表示饱和或不饱和的脂肪族基团, 即被一个或多个取代基取代的烷基, 烯基或炔基, 除非另外定义, 则优选地, 这些取代基分别选自羟基, 氟, 氯, 溴以及三氟甲基。

如果 R^1 是饱和或不饱和的, 任选地含有至少一个做环元的杂原子的环脂族基团, 该环脂族基团可被一个或多个取代基取代, 和/或与饱和或不饱和的, 任选地含有至少一个做环元的杂原子的单环或二环的环脂族环系缩合, 该环系被一个或多个取代基取代, 除非另外定义, 则优选地, 这些取代基分别选自羟基, 氟, 氯, 溴, 直链或支链的 C_1 - C_6 烷基, 直链或支链的 C_1 - C_6 烷氧基, 直链或支链的 C_1 - C_6 全氟烷基, 直链或支链的 C_1 - C_6 全氟烷氧基以及苯甲基, 优选直链或支链的 C_1 - C_6 烷基和苯甲基。

上述环脂族基团和/或上述单环或二环的环脂族环的杂原子彼此相互独立, 优选选自氮, 硫和氧, 更优选氮做杂原子。

上述环脂族基团可含有 0, 1, 2 或 3 个选自上述基团的杂原子, 优选含有 0, 1 或 2 个选自上述基团的杂原子。

如果 R^8 和 R^9 一起与氮原子桥接形成饱和或不饱和的, 任选地至少单取代的杂环, 该杂环可含有至少一个作为环元的其他杂原子, 和/或

与饱和或不饱和的单环或二环的环脂族环系缩合, 该环系可含有至少一个做环元的杂原子和/或被至少一个或多个取代基取代, 除非另外定义, 则优选地, 这些取代基分别选自羟基, 氟, 氯, 溴, 直链或支链的 C_1-C_6 烷基, 直链或支链的 C_1-C_6 烷氧基, 直链或支链的 C_1-C_6 全氟烷基, 直链或支链的 C_1-C_6 全氟烷氧基以及苯甲基, 优选直链或支链的 C_1-C_6 烷基和苯甲基。

如果杂环含有一个或多个其他的杂原子, 和/或如果单环或二环环系的一个环或两个环含有一个或多个杂原子, 则这些杂原子彼此相互独立, 优选选自氮, 硫和氧, 更优选氮做杂原子。

上述杂环可含有 0, 1, 2 或 3 个选自上述基团的其他杂原子, 优选含有 0, 1 或 2 个选自上述基团的杂原子。

如果 A 是单环或多环的芳香环系, 该环系通过亚烷基, 亚烯基或亚炔基结合, 和/或它可含有至少一个做环元的杂原子, 和/或可被一个或多个取代基取代, 则优选地这些取代基分别选自羟基, 卤素, 直链或支链的 C_1-C_6 烷基, 直链或支链的 C_1-C_6 烷氧基, $-O-$ 苯基, 直链或支链的 C_1-C_6 全氟烷基, 直链或支链的 C_1-C_6 全氟烷氧基, 任选地至少单取代的苯基和 5-或 6-元的杂环, 更优选卤素, 直链或支链的 C_1-C_6 烷基, $-O-$ 苯基, 任选地至少单取代的苯基和 5-或 6-元的杂环, 更优选氟, 氯, $-O-$ 苯基, 直链或支链的 C_1-C_6 烷基, 任选地至少单取代的苯基和 5-或 6-元的杂环。

如果单环或多环芳香环系中的一个或多个环含有一个或多个杂原子, 则优选地这些杂原子-如前述提及的 5-或 6-元杂芳基的杂原子-选自氮, 硫和氧。

如果前述提及的苯基本身被一个或多个取代基取代, 则优选地这些取代基分别选自氟, 氯, 溴, 直链或支链的 C_1-C_6 烷基, 直链或支链的 C_1-C_6 烷氧基, 直链或支链的 C_1-C_6 烷硫基, 三氟甲基, 氰基以及 $-NR^{12}R^{13}$ 基团, 其中 R^{12} 和 R^{13} 相同或不同, 表示氢或直链或支链 C_1-C_6 烷基。

如果前述提及的亚烷基, 亚烯基或亚炔基被一个或多个取代基, 则优选地这些取代基分别选自羟基, 卤素, 直链或支链的 C_1-C_6 烷基, 直链或支链的 C_1-C_6 烷氧基, 直链或支链的 C_1-C_6 全氟烷基, 直链或支链的 C_1-C_6 全氟烷氧基或任选地至少单取代的苯基。

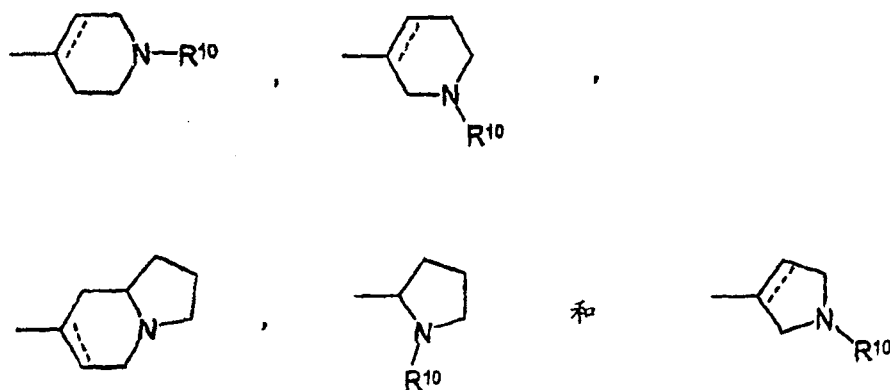
如果上述苯基本身被一个或多个取代基取代，则优选地这些取代基可分别选自氟，氯，溴，直链或支链的 C_1-C_6 烷基，直链或支链的 C_1-C_6 烷氧基，直链或支链的 C_1-C_6 烷硫基，三氟甲基，氰基以及 $-NR^{12}R^{13}$ 基团，其中 R^{12} 和 R^{13} 相同或不同，表示氢或直链或支链 C_1-C_6 烷基。

如果取代基 R^2 , R^3 , R^5 , R^6 和 R^7 的一个或多个表示烷氧基，则上述基团可具有 1 至 6 个，优选 1 至 3 个碳原子。

本领域那些技术人员能够理解“缩合”指缩合环共有 1 个以上原子。术语“环状 (annulated)”或“稠合 (fused)”也可用来表示这种类型的结合。

以下通式(Ia)的磺酰胺衍生物是优选的，其中 R^1 表示 $-NR^8R^9$ 基团或饱和或不饱和的，任选地至少单取代的 5 元-或 6 元-的环脂族基团，它任选含有至少一个做环元的杂原子和与饱和或不饱和的，任选地至少单取代的单环或二环的环脂族环缩合，该单环或二环的环脂族环任选可含有至少一个做环元的杂原子，由此该环系的环为 5-或 6-元环，

优选地 R^1 表示 $-NR^8R^9$ 基团或选自以下的基团：



其中如果存在，虚线表示任选的化学键， R^{10} 表示氢，直链或支链的 C_1-C_6 烷基或苯甲基，优选氢或 C_1-C_2 烷基，并且 R^2-R^9 , A 和 n 如上定义。

以下的通式(Ia)的磺酰胺衍生物也是优选的，其中 R^2 , R^3 , R^5 , R^6 和 R^7 相同或不同，分别表示氢，直链或支链的，任选地至少单取代的 C_1-C_6 烷基，直链或支链的，任选地至少单取代的 C_2-C_6 烯基，或直链或支链，任选地至少单取代的 C_2-C_6 炔基，

更优选地， R^2 , R^3 , R^5 , R^6 和 R^7 相同或不同，分别表示氢或直链或支链的，任选地至少单取代的 C_1-C_6 烷基，

更优选地, R^2 , R^3 , R^5 , R^6 和 R^7 分别表示氢或 C_1 - C_2 烷基并且 R^1 , R^4 , R^8 , R^9 , A 和 n 如上定义。

以下的通式(Ia)的磺酰胺衍生物也是优选的, 其中 R^4 表示氢, 直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_1 - C_6 烷基, 直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_2 - C_6 烯基, 直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_2 - C_6 炔基,

更优选地, R^4 表示氢, 直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_1 - C_6 烷基,

更优选地, R^4 表示氢或 C_1 - C_2 烷基并且 R^1 - R^3 , R^5 - R^9 , A 和 n 如上定义。

进一步地, 以下的通式(Ia)的磺酰胺衍生物也是优选的, 其中 R^8 和 R^9 相同或不同, 分别表示氢, 直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_1 - C_{10} 烷基, 直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_2 - C_{10} 烯基, 直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_2 - C_{10} 炔基,

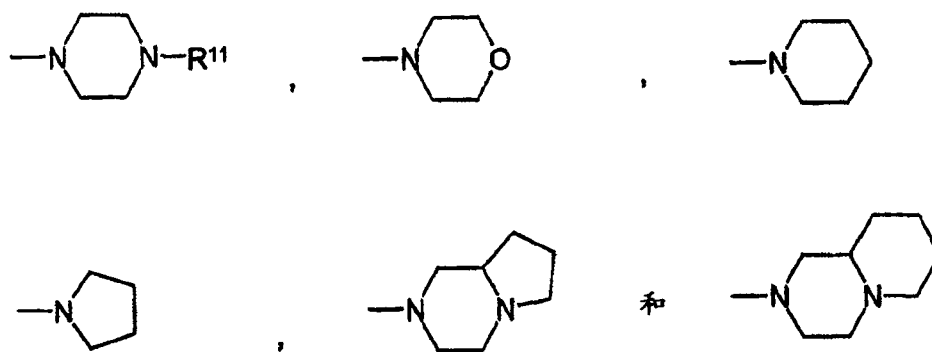
条件是 R^8 和 R^9 不同时表示氢, 并且如果 R^8 和 R^9 之一表示饱和或不饱和的, 直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_1 - C_4 脂肪族基团, 则另一个表示饱和或不饱和的, 直链或支链的, 任选地至少单取代的具有至少 5 个碳原子的脂肪族基团, 或

R^8 和 R^9 一起与氮原子桥接形成饱和或不饱和的, 任选地至少单取代 5-元或 6-元的杂环, 该杂环可以含有至少一个做环元的其他的杂原子和/或可与饱和或不饱和的, 任选至少单取代的单环或二环的环脂族的环缩合, 该环脂族环任选地可含有至少一个做环元的杂原子, 由此该环系的环为 5-元, 6-元或 7-元环, 并且 R^1 - R^7 , A 和 n 如上定义。

以下通式(Ia)的磺酰胺衍生物是特别优选的, 其中 R^8 和 R^9 相同或不同, 分别表示氢或直链或支链的 C_1 - C_{10} 烷基,

条件是 R^8 和 R^9 不同时表示氢, 并且如果 R^8 和 R^9 之一表示饱和或不饱和的, 直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_1 - C_4 脂肪族基团, 则另一个表示饱和或不饱和的, 直链或支链的, 任选地至少单取代的具有至少 5 个碳原子的脂肪族基团, 或

R^8 和 R^9 一起与氮原子桥接形成选自以下的基团:

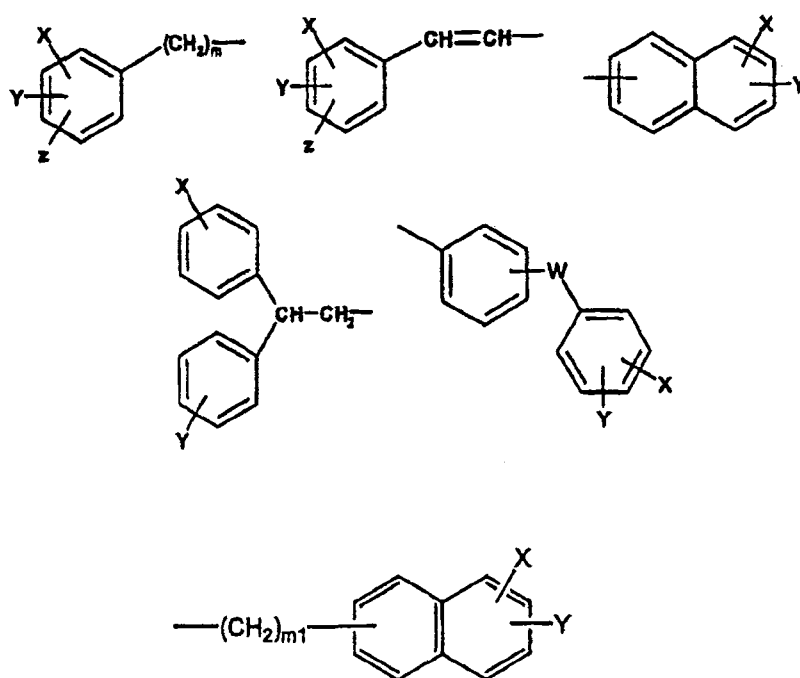


其中如果存在, R^{11} 表示氢, 直链或支链的 C_1-C_6 烷基或苯甲基, 优选氢或 C_1-C_2 烷基, 并且 R^1-R^9 , A 和 n 如上定义。

进一步地, 以下通式(Ia)的磺酰胺衍生物是优选的, 其中 A 表示任选地至少单取代的单环或多环芳香环系, 其中该环为 5 或 6 元环, 其通过任选地至少单取代的 C_1-C_6 亚烷基, 任选地至少单取代的 C_2-C_6 亚烯基基或任选地至少单取代的 C_2-C_6 亚炔基结合, 和/或该环含有至少一个做环元的杂原子,

优选地, A 表示任选地至少单取代的单环或多环芳香环系, 其中该环为 5 或 6 元环, 并且其中一个或多个环含有至少一个杂原子,

或选自以下的基团:



其中 X, Y, Z 彼此相互独立, 分别表示选自氢, 氟, 氯, 溴, 直链或支链的 C_1-C_6 烷基, 直链或支链的 C_1-C_6 烷氧基, 直链或支链的 C_1-C_6

烷硫基, 三氟甲基, 氰基以及 $-NR^{12}R^{13}$ 基团的基团,

其中, R^{12} 和 R^{13} 相同或不同, 分别表示氢或直链或支链的 C_1-C_6 烷基,

W 表示两个环间的单个化学键, CH_2 , O , S 基或 NR^{14} 基。

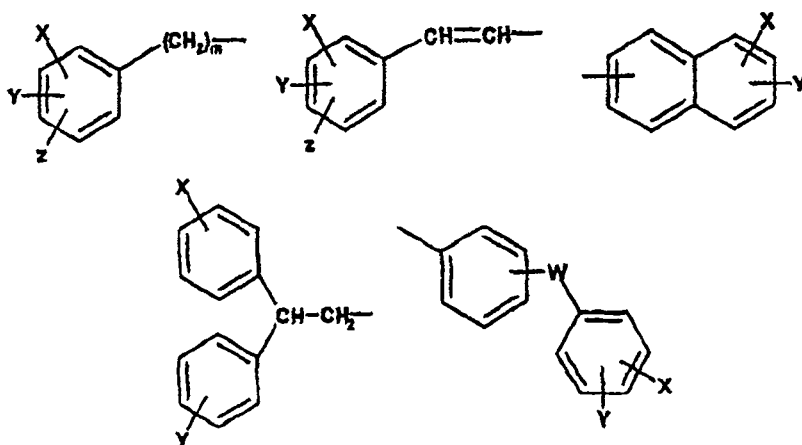
其中 R^{14} 是氢或直链或支链的 C_1-C_6 烷基,

n 是 0, 1, 2, 3 或 4 和

m 是 1 或 2, 优选 2, 并且 R^1-R^9 和 n 如上定义。

进一步地, 以下通式(Ia)的磺酰胺衍生物是优选的, 其中 A 表示任选地至少单取代的单环或多环芳香环系, 其中该环为 5 或 6 元环, 其通过任选地至少单取代的 C_1-C_6 亚烷基, 任选地至少单取代的 C_2-C_6 亚烯基或任选地至少单取代的 C_2-C_6 亚炔基结合, 和/或该环含有至少一个做环元的杂原子,

更优选地, A 表示任选地至少单取代的单环或多环芳香环系, 其中其中该环为 5 或 6 元环, 并且其中一个或多个环含有至少一个杂原子, 或选自以下的基团:



其中 X , Y , Z 彼此相互独立, 分别表示选自氢, 氟, 氯, 溴, 直链或支链的 C_1-C_6 烷基, 直链或支链的 C_1-C_6 烷氧基, 直链或支链的 C_1-C_6 烷硫基, 三氟甲基, 氰基以及 $-NR^{12}R^{13}$ 基团的基团,

其中, R^{12} 和 R^{13} 相同或不同, 分别表示氢或直链或支链的 C_1-C_6 烷基,

W 表示两个环间的单个化学键, CH_2 , O , S 基团或 NR^{14} 基团。

其中 R^{14} 是氢或直链或支链的 C_1-C_6 烷基,

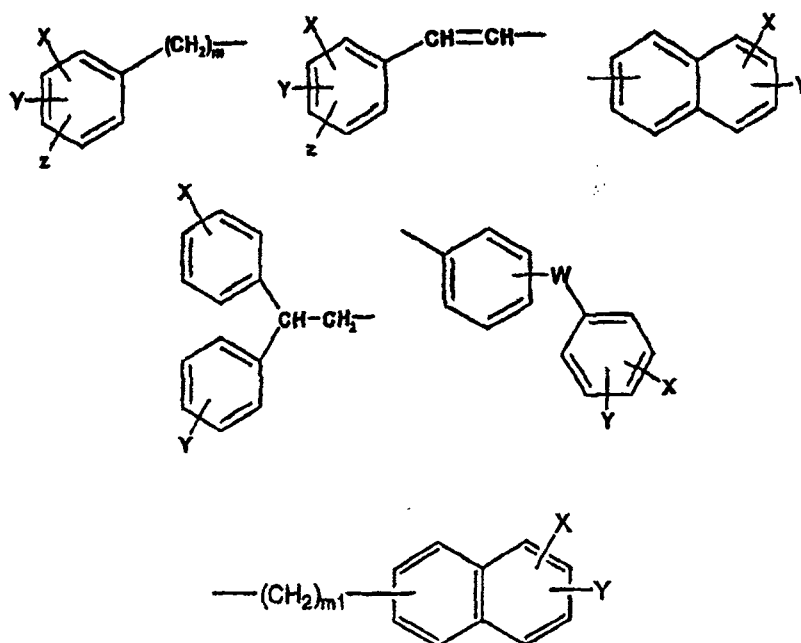
和

m 是 0, 1, 2, 3 或 4,

并且 R^1-R^9 和 n 如上定义。

进一步地, 以下通式 (Ia) 的磺酰胺衍生物是优选的, 其中 A 表示选自被 1, 2 或 3 个取代基取代的苯并[b]噻吩基和咪唑并[2,1-b]噻唑基的杂芳基, 取代基选自氯, 甲基, 苯和 -O-苯基, 和/或通过 C_{1-2} 亚烷基,

或选自以下的基团



其中 X, Y, Z 彼此相互独立, 分别表示选自氢, 氟, 氯, 溴, 直链或支链的 C_1-C_6 烷基, 直链或支链的 C_1-C_6 烷氧基, 直链或支链的 C_1-C_6 烷硫基, 三氟甲基, 氰基和 $NR^{12}R^{13}$ 基团的基团,

其中 R^{12} 和 R^{13} 相同或不同, 分别表示氢或支链或直链的 C_1-C_6 烷基,

W 表示两个环之间的单个化学键, CH_2 , O, S 基团或 NR^{14} 基团, 其中 R^{14} 是氢或直链或支链的 C_1-C_6 烷基,

m 是 0, 1, 2, 3 或 4 和

m_1 是 1 或 2, 优选 2, 并且 R^1-R^9 和 n 如上定义。

进一步地, 以下通式 (Ia) 的磺酰胺衍生物是优选的, 其中 n 是 0, 1, 2, 3 或 4; 优选 n 为 1 或 2, 更优选 n 为 2, 并且 R^1 至 R^9 和 A 如上定义。

进一步地, 以下通式 (Ib) 磺酰胺类衍生物也是优选的, 其中 R^2 ,

R^3 , R^5 , R^6 和 R^7 相同或不同, 分别表示氢, 直链或支链的 C_1-C_6 烷基, 直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_1-C_6 烷基, 直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_2-C_6 烯基, 或直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_2-C_6 炔基,

更优选地, R^2 , R^3 , R^5 , R^6 和 R^7 相同或不同, 分别表示氢或直链或支链的, 任选至少单取代的 C_1-C_6 烷基,

更优选地, R^2 , R^3 , R^5 , R^6 和 R^7 分别表示氢或 C_1-2 烷基, 并且 R^1 , R^4 , R^8 , R^9 , A 和 n 如上定义。

以下通式 (Ib) 的磺酰胺类衍生物也是优选的, 其中 R^4 表示氢, 直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_1-C_6 烷基, 直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_2-C_6 烯基, 直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_2-C_6 炔基,

更优选地, R^4 表示氢或直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_1-C_6 烷基,

更优选地, R^4 表示氢或 C_1-C_2 烷基, 并且 R^1-R^3 , R^5-R^9 , A 和 n 如上定义。

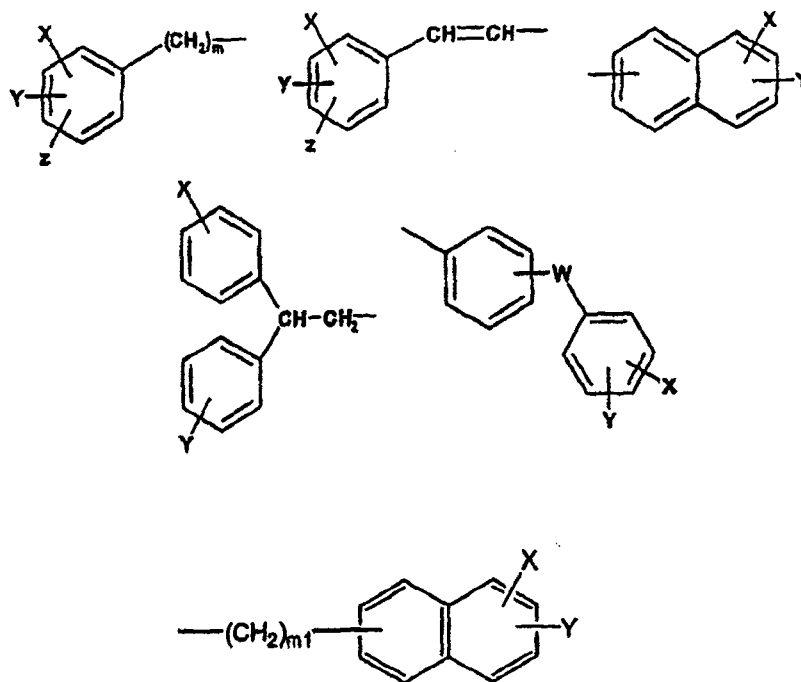
进一步地, 以下通式 (Ib) 的磺酰胺类衍生物也是优选的, 其中 R^8 和 R^9 相同或不同, 分别表示氢或直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_1-C_4 烷基, 并且 R^1-R^7 , A 和 n 如上定义。

以下通式 (Ib) 的磺酰胺衍生物是特别优选的, 其中 R^8 和 R^9 相同或不同, 分别表示氢或 C_1-C_2 烷基, 条件是 R^8 和 R^9 不同时表示氢, 并且 R^1-R^7 , A 和 n 为上述所定义的基团。

进一步地, 以下通式 (Ib) 的磺酰胺衍生物是优选的, 其中 A 表示任选地至少单取代的单环或多环芳香环系, 其中该环为 5-或 6-元环, 其通过任选地至少单取代的 C_1-C_6 亚烷基, 任选地至少单取代的 C_2-C_6 亚烯基或任选地至少单取代的 C_2-C_6 亚炔基结合, 和/或其中该环可含有至少一个做环元的杂原子,

优选地 A 表示任选地至少单取代的单环或多环芳香环系, 其中该环为 5-或 6-元环, 并且其中一个或多个环包含至少一个杂原子,

或选自以下的基团



其中 X, Y, Z 彼此相互独立, 分别表示选自氢, 氟, 氯, 溴, 直链或支链的 C_1-C_6 烷基, 直链或支链的 C_1-C_6 烷氧基, 直链或支链的 C_1-C_6 烷硫基, 三氟甲基, 氰基和 $NR^{12}R^{13}$ 基的基团,

其中 R^{12} 和 R^{13} 相同或不同, 分别表示氢或直链或支链的 C_1-C_6 烷基,

W 表示两个环之间的单个化学键, CH_2, O, S 基团或 NR^{14} 基团,

其中 R^{14} 是氢或直链或支链的 C_1-C_6 烷基,

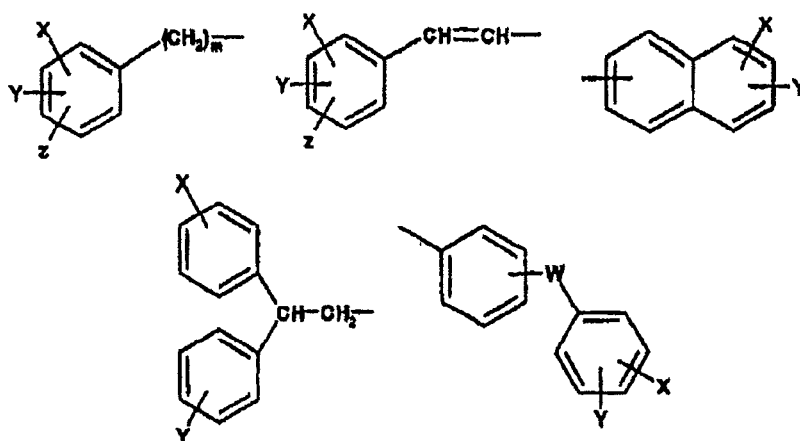
m 是 0, 1, 2, 3 或 4 和

m_1 是 1 或 2, 优选 2, 并且 $R^1 - R^9$ 和 n 如上定义。

进一步地, 以下通式 (Ib) 的磺酰胺衍生物是优选的, 其中 A 表示任选地至少单取代的单环或多环芳香环系, 其中该环为 5- 或 6- 元环, 其可通过任选地至少单取代的 C_1-C_6 亚烷基, 任选地至少单取代的 C_2-C_6 亚烯基或任选地至少单取代的 C_2-C_6 亚炔基结合, 和/或其中该环至少含有一个做环元的杂原子,

更优选地, A 表示任选地至少单取代的单环或多环芳香环系, 其中该环为 5- 或 6- 元环, 并且其中一个或多个环包含至少一个杂原子,

或选自以下的基团



其中 X,Y,Z 彼此相互独立, 分别表示选自氢, 氟, 氯, 溴, 直链或支链的 C_1-C_6 烷基, 直链或支链的 C_1-C_6 烷氧基, 直链或支链的 C_1-C_6 烷硫基, 三氟甲基, 氰基和 $-NR^{12}R^{13}$ 基团的基团,

其中 R^{12} 和 R^{13} 相同或不同, 分别表示氢或直链或支链的 C_1-C_6 烷基,

W 表示两个环之间的单个化学键, CH_2, O, S 基团或 NR^{14} 基团,

其中 R^{14} 是氢或直链或支链的 C_1-C_6 烷基,

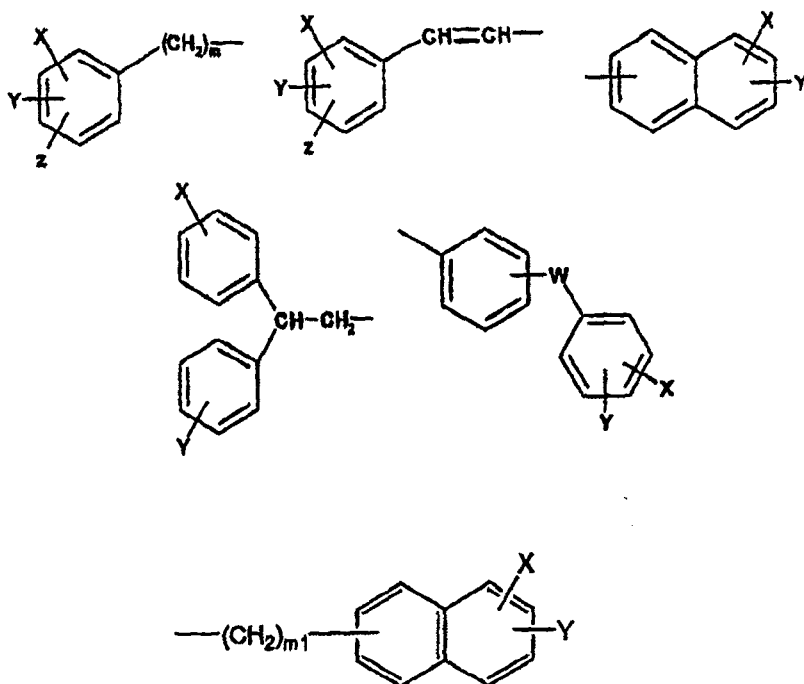
和

m 是 0, 1, 2, 3 或 4,

并且 $R^1 - R^9$ 和 n 如上定义。

进一步地, 以下通式 (Ib) 的磺酰胺衍生物是优选的, 其中 A 表示选自苯并[b]噻吩基和咪唑并[2,1-b]噻唑基的杂芳基, 所述苯并[b]噻吩基和咪唑并[2,1-b]噻唑基可被 1, 2 或 3 个选自氟, 甲基, 苯基和 $-O-$ 苯基的取代基取代, 和/或可通过 C_{1-2} 亚烷基结合,

或选自以下的基团



其中 X,Y,Z 彼此相互独立, 分别表示选自氢, 氟, 氯, 溴, 直链或支链的 C_1-C_6 烷基, 直链或支链的 C_1-C_6 烷氧基, 直链或支链的 C_1-C_6 烷硫基, 三氟甲基, 氰基和 $NR^{12}R^{13}$ 基团的基团,

其中 R^{12} 和 R^{13} 相同或不同, 分别表示氢或直链或支链的 C_1-C_6 烷基,

W 表示两个环之间的单个化学键, CH_2, O, S 基团或 NR^{14} 基团,

其中 R^{14} 是氢或直链或支链的 C_1-C_6 烷基,

m 是 0, 1, 2, 3 或 4 和

m_1 是 1 或 2, 优选 2, 并且 $R^1 - R^9$ 和 n 如上定义。

进一步地, 以下通式 (Ib) 的磺酰胺衍生物是优选的, 其中 n 是 0, 1, 2, 3 或 4; 优选 n 为 1 或 2, 更优选 n 为 2, 并且 R^1 至 R^9 和 A 如上定义。

最优选的通式 (Ib) 的化合物选自:

[1] N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰胺,

[2] N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-萘-2-磺酰胺,

[3] N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-萘-1-磺酰胺,

[4] N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-4-苯基苯磺酰胺,

[5] N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-2-(萘-1-基)-乙磺酰胺,

[6] N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-4-苯氧基苯磺酰胺,

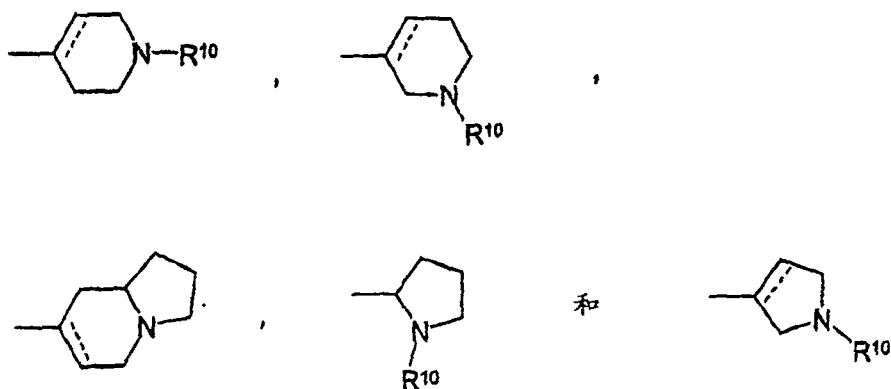
[7] N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-3,5-二氯苯磺酰胺, 和

[8] 6-氯-N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-磺酰胺

以及它们相应的盐及溶剂化物。

以下通式 (Ic) 的磺酰胺衍生物是优选的, 其中 R^1 表示 $-NR^8R^9$ 基团或饱和的或不饱和的任选的至少单取代的 5-或 6-元环脂族基团, 其任选可含有至少一个杂原子并且可与饱和或不饱和的, 任选地至少单取代的单环或二环的环脂族环缩合, 其任选可含有至少一个做环元的杂原子, 由此该环系的环是 5-或 6-元环,

更优选地, R^1 表示 $-NR^8R^9$ 基团或选自以下的基团



其中, 如果存在, 虚线表示任选的化学键, 并且 R^{10} 表示氢, 直链或支链的 C_1-C_6 烷基或苯甲基, 优选氢或 C_1-C_2 烷基, 并且 R^2-R^9 , A 和 n 如上定义。

以下通式 (Ic) 的磺酰胺衍生物也是优选的, 其中 R^2 , R^3 , R^5 , R^6 和 R^7 相同或不同, 分别表示氢, 直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_1-C_6 烷基, 直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_2-C_6 烯基, 直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_2-C_6 炔基,

更优选地, R^2 , R^3 , R^5 , R^6 和 R^7 相同或不同, 分别表示氢或直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_1 - C_6 烷基,

更优选地, R^2 , R^3 , R^5 , R^6 和 R^7 分别表示氢或 C_1 - C_2 烷基, 并且 R^1 , R^4 , R^8 , R^9 , A 和 n 如上定义。

以下通式 (Ic) 的磺酰胺衍生物也是优选的, 其中 R^4 表示氢, 直链或支链的, 任选地至少单取代的直链或支链的 C_1 - C_6 烷基, 直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_2 - C_6 烯基, 直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_2 - C_6 炔基,

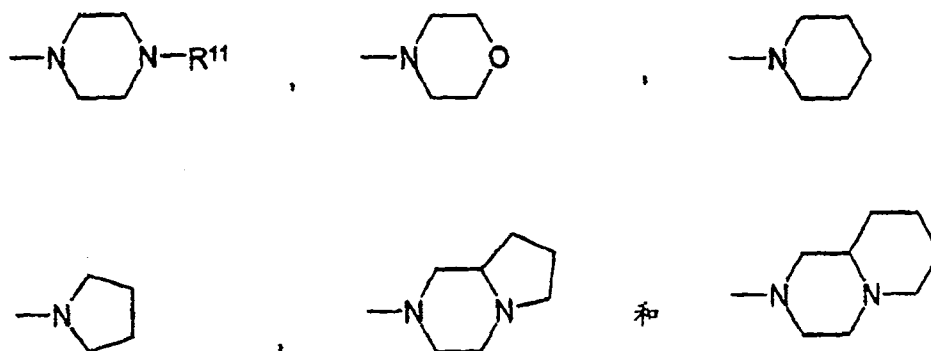
更优选地, R^4 表示氢或直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_1 - C_6 烷基,

更优选地, R^4 表示氢或 C_1 - C_2 烷基, 并且 R^1 , R^3 , R^5 - R^9 , A 和 n 如上定义。

进一步地, 以下通式 (Ic) 的磺酰胺衍生物也是优选的, 其中 R^8 和 R^9 相同或不同, 分别表示氢, 直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_1 - C_{10} 烷基, 直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_2 - C_{10} 烯基, 直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_2 - C_{10} 炔基, 或 R^8 和 R^9 一起与氮原子桥接形成饱和或不饱和的, 任选地至少单取代的 5- 或 6- 元杂环, 其可含有至少一个作为环元的其他杂原子, 和/或其与饱和或不饱和的, 任选地至少单取代的单环或二环的环脂族环缩合, 其任选地可含有至少一个做环元的杂原子, 由此该环系的环是 5-, 6- 或 7- 元环并且 R^1 - R^7 , A 和 n 如上定义。

以下通式 (Ic) 的磺酰胺衍生物是特别优选的, 中 R^8 和 R^9 相同或不同, 分别表示氢或直链或支链的 C_1 - C_{10} 烷基, 或

R^8 和 R^9 一起与氮原子桥接形成选自以下的基团



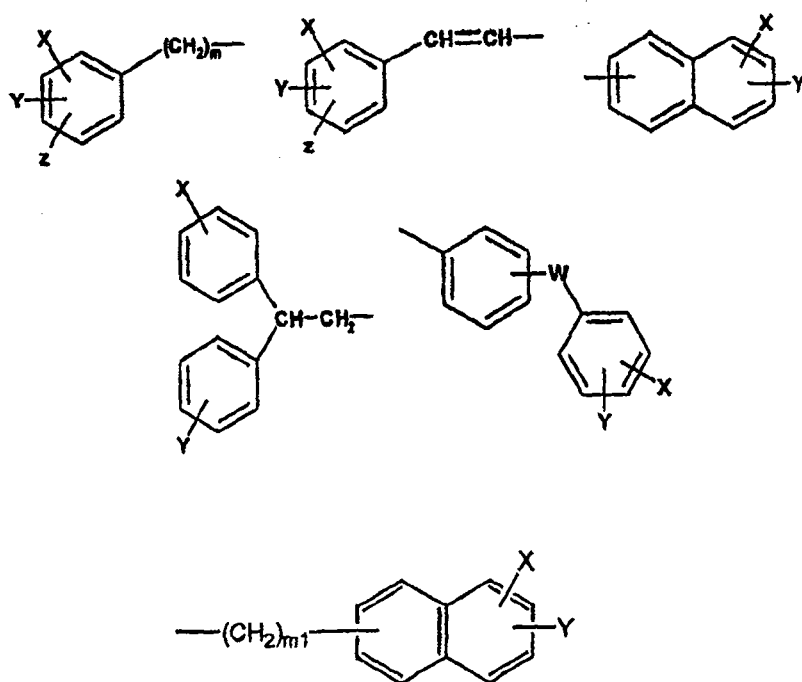
其中如果存在, R^{11} 表示氢, 直链或支链的 C_1 - C_6 烷基或苯基优选氢,

或 C_1-C_2 烷基, 并且 R^1-R^9 , A 和 n 如上定义。

进一步地, 以下通式 (Ic) 的磺酰胺衍生物是优选的, 其中 A 表示任选地至少单取代的单环或多环的芳香环系, 其中该环为 5- 或 6- 元环, 其可通过任选地至少单取代的 C_1-C_6 亚烷基, 任选地至少单取代的 C_2-C_6 亚烯基或任选地至少单取代的 C_2-C_6 亚炔基结合, 和/或其中该环可包含至少一个做环元的杂原子,

优选地 A 表示至少单取代的单环或多环芳香环系, 其中该环为 5- 或 6- 元环, 并且其中一个或多个环含有至少一个杂原子,

或选自以下的基团



其中 X, Y, Z 彼此相互独立, 分别表示选自氢, 氟, 氯, 溴, 直链或支链的 C_1-C_6 烷基, 直链或支链的 C_1-C_6 烷氧基, 直链或支链的 C_1-C_6 烷硫基, 三氟甲基, 氰基和 $NR^{12}R^{13}$ 基的基团,

其中 R^{12} 和 R^{13} 相同或不同, 分别表示氢或直链或支链的 C_1-C_6 烷基,

W 表示两个环之间的单个化学键, CH_2, O, S 基团或 NR^{14} 基团,

其中 R^{14} 是氢或直链或支链的 C_1-C_6 烷基,

m 是 0, 1, 2, 3 或 4 和

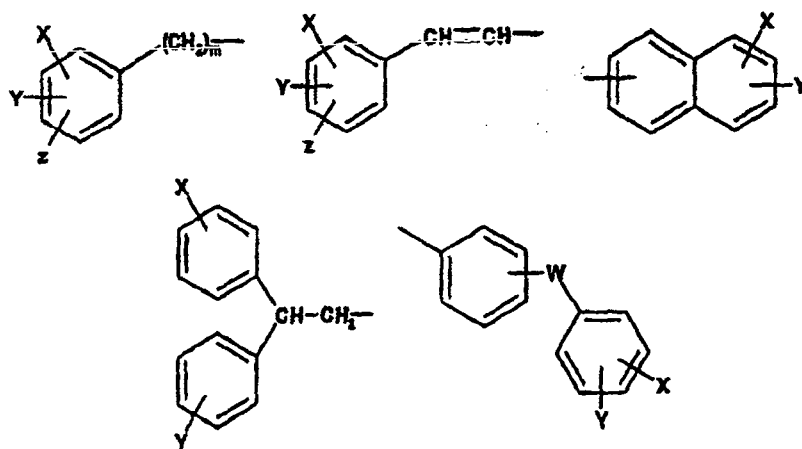
m_1 是 1 或 2, 优选 2, 并且 R^1-R^9 和 n 如上定义。

进一步地, 以下通式 (Ic) 的磺酰胺衍生物是优选的, 其中 A 表

示任选地至少单取代的单环或多环芳香环系，其中该环为 5- 或 6- 元环，其可通过任选至少单取代的 C_1-C_6 亚烷基，任选地至少单取代的 C_2-C_6 亚烯基或任选地至少单取代的 C_2-C_6 亚炔基结合，和/或其中该环可包含至少一个做环元的杂原子，

更优选地，A 表示任选地至少单取代的单环或多环芳香环系，其中该环为 5- 或 6- 元环，并且其中一个或多个环含有至少一个杂原子，

或选自以下的基团



其中 X, Y, Z 彼此相互独立，分别表示选自氢，氟，氯，溴，直链或支链的 C_1-C_6 烷基，直链或支链的 C_1-C_6 烷氧基，直链或支链的烷硫基，三氟甲基，氰基和 $NR^{12}R^{13}$ 基团的基团，

其中 R^{12} 和 R^{13} 相同或不同，分别表示氢或直链或支链的 C_1-C_6 烷基，

W 表示两个环之间的单个化学键， CH_2 , O, S 基团或 NR^{14} 基团，

其中 R^{14} 是氢或直链或支链的 C_1-C_6 烷基，

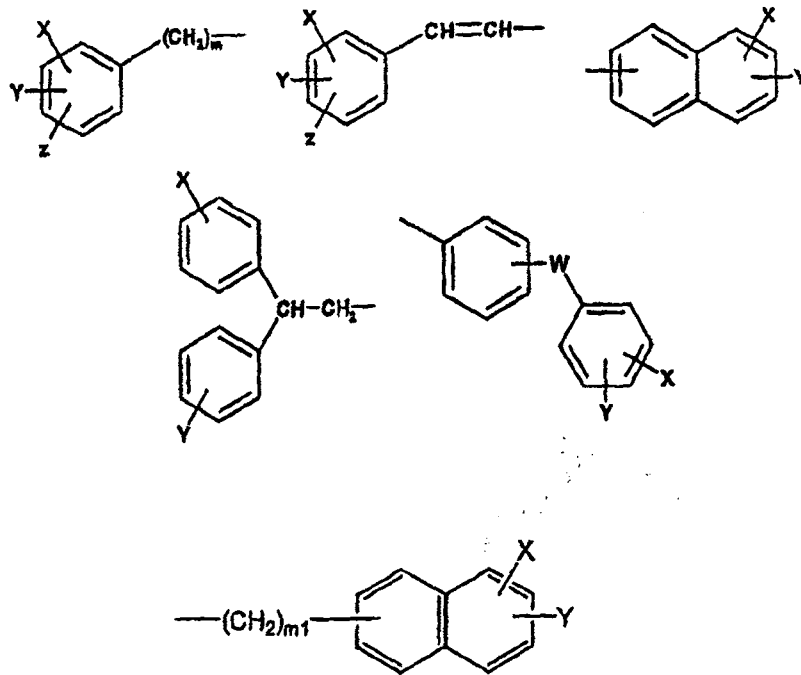
和

m 是 0, 1, 2, 3 或 4,

并且 $R^1 - R^9$ 和 n 如上定义。

进一步地，以下通式 (Ic) 的磺酰胺衍生物是优选的，其中 A 表示选自被 1, 2 或 3 个取代基取代的苯并[b]噻吩基和咪唑并[2,1-b]噻唑的杂芳基，该取代基选自氟，甲基，苯基和 -O- 苯基，和/或其可通过 C_{1-2} 亚烷基结合，

或选自以下的基团



其中 X,Y,Z 彼此相互独立, 分别表示选自氢, 氟, 氯, 溴, 直链或支链的 C_1-C_6 烷基, 直链或支链的 C_1-C_6 烷氧基, 直链或支链的 C_1-C_6 烷硫基, 三氟甲基, 氰基和 $NR^{12}R^{13}$ 基的基团,

其中 R^{12} 和 R^{13} 相同或不同, 分别表示氢或直链或支链的 C_1-C_6 烷基,

W 表示两个环之间的单个化学键, CH_2, O, S 基或 NR^{14} 基,

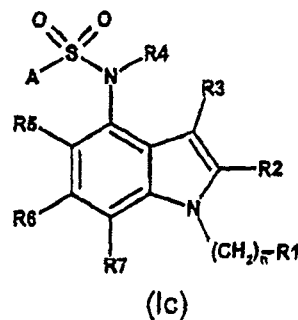
其中 R^{14} 是氢或直链或支链的 C_1-C_6 烷基,

m 是 0, 1, 2, 3 或 4 和

m_1 是 1 或 2, 优选 2, 并且 $R^1 - R^9$ 和 n 如上定义。

进一步地, 以下通式 (Ic) 的磺酰胺衍生物是优选的, 其中 n 是 0, 1, 2, 3 或 4; 优选 n 为 1 或 2, 更优选 n 为 2, 并且 R^1 至 R^9 和 A 如上定义。

本发明的另一方面还是通式 (Ic) 的化合物,



其中

R^1 表示 NR^8R^9 基团,

R^2, R^3, R^5, R^6 和 R^7 分别表示氢,

R^4 表示氢,

R^8 和 R^9 相同或不同, 分别表示甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 更优选甲基,

和

A 表示选自被 1, 2 或 3 个取代基取代的苯基, 萘基, 苯并[b]噻吩基和咪唑并[2,1-b]噻唑的芳基或杂芳基, 该取代基选自氯, 甲基, 苯基和 -O- 苯基, 和/或其可通过 C_{1-2} 亚烷基结合,

和

n 是 2;

该化合物任选地以立体异构体, 优选以对映异构体或非对映异构体, 外消旋化合物之一的形式存在, 或以任意混合比的至少两种立体异构体, 优选对映异构体或非对映异构体的混合物的形式存在;

或其盐, 优选相应的生理上可接受的盐, 或其相应的溶剂化物。

通式 (Ic) 最优选的化合物选自

[1] N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰胺,

[2] N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-萘-2-磺酰胺,

[3] N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-萘-1-磺酰胺,

[4] N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-4-苯基苯磺酰胺,

[5] N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-2-(萘-1-基)-乙磺酰胺,

[6] N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-4-苯氧基苯磺酰胺,

[7] N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-3,5-二氯苯磺酰胺, 和

[8] 6-氯-N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]

存在下进行, 有机反应介质优选二烷基醚, 更优选二乙醚或环醚, 更优选四氢呋喃或二恶烷, 卤代的有机烃, 更优选二氯甲烷或氯仿, 醇, 更优选甲醇或乙醇, 偶极非质子溶剂, 更优选乙腈, 吡啶或二甲基甲酰胺, 或任意的其它适合的反应介质。当然还可以使用所提及化合物中至少两类化合物的混合物或一类化合物中至少两种化合物的混合物。

该反应优选在适宜的碱, 例如无机碱, 更优选碱金属的氢氧化物和碱金属的碳酸盐的存在下进行, 或在有机碱, 更优选三乙胺, N-乙基二异丙基胺或吡啶的存在下进行。

最适宜的反应温度范围为 0℃ 至室温即约 25℃, 反应时间优选为 5 分钟至 24 小时。

所得的通式 (I) 的磺酰胺衍生物可根据现有技术中已知的常规方法进行纯化和/或分离。

优选地, 通过蒸发反应介质, 加入水, 并且如果必要则调节 pH 以便得到能够通过过滤分离固体的方式来分离通式 (I) 的磺酰胺衍生物; 或可使用水不混溶性溶剂, 优选氯仿来萃取磺酰胺衍生物, 然后通过色谱法或从适宜溶剂中重结晶加以纯化。

通式 (II) 的化合物是商业上可得的, 或可根据现有技术中已知的常规方法进行制备, 例如通过文献 [E. E. Gilbert, *Synthesis*, 1969, 1, 3] 中所记载的方法进行制备。通式 (III) 的化合物也可根据现有技术中已知的常规方法进行, 例如通过与在 [Abou-Gharbia, Magid; Patel, Usha; Tokolics, Joseph; Freed, Meier. *European Journal of Medicinal Chemistry* (1988), 23 (4), 373-7] 中所记载的方法相似的方法进行制备。将各个文献引入作为参考, 形成本发明公开的一部分。

本发明的另一方面是制备新的通式 (I) 的磺酰胺衍生物的方法, 其中 R^1-R^3, R^5-R^9 , n 和 A 具有前述的含义, R^4 为烷基, 优选直链或支链的, 任选地至少单取代的 C_1-C_6 烷基, 该方法是通过用烷基卤化物或硫酸二烷基酯将通式 (I) 的磺酰胺衍生物烷基化来进行制备, 其中 R^1-R^3, R^5-R^7 , n 和 A 具有前述的含义, R^4 是氢原子。

优选地, 烷基化反应这样进行, 在适宜的碱存在下, 所述碱更优选碱性金属的氢氧化物和碱性金属的碳酸盐, 金属氢化物, 金属醇化物, 更优选甲醇钠或叔丁醇钾, 有机金属化合物, 更优选丁基锂或叔丁基丁

基锂，在有机反应介质存在下，更优选二烷基醚，更优选乙醚，或环醚，更优选四氢呋喃或二恶烷，烃，更优选甲苯，醇，更优选甲醇或乙醇，偶极非质子溶剂，更优选乙腈，吡啶或二甲基甲酰胺或任意其它适宜的反应介质。当然还可以使用所提及化合物中至少两类化合物的混合物或一类化合物中至少两种化合物的混合物。

最适宜的反应温度范围为 0℃ 至反应介质的沸点温度，反应时间优选为 1 小时至 24 小时。

优选地，通过过滤，在减压下浓缩滤液，加水，如果必要则调节 pH 以便得到可通过过滤分离的固体；或可使用水不混溶性溶剂，优选氯仿来萃取磺酰胺衍生物，然后通过色谱法或从适宜溶剂中重结晶加以纯化。

通式(I)化合物的盐，优选药学上可接受的盐，可通过现有技术已知的常规方法进行制备，优选通过与无机酸，更优选盐酸，氢溴酸，磷酸，硫酸或硝酸，或与有机酸，更优选柠檬酸，马来酸，富马酸，酒石酸或它们的衍生物，对甲苯磺酸，甲磺酸，樟脑磺酸等在适宜的溶剂，优选甲醇，乙醇，二乙醚，乙酸乙酯，乙腈或丙酮中进行反应来制备，然后通过相应盐的常规沉淀或结晶技术来获得最终的盐。

优选的通式(I)的磺酰胺衍生物生理上可接受的盐是无机酸更优选盐酸，氢溴酸，磷酸，硫酸，硝酸的加成盐以及有机酸，更优选柠檬酸，马来酸，富马酸，酒石酸或它们的衍生物，对甲苯磺酸，甲磺酸，樟脑磺酸的加成盐等。

通式(I)的磺酰胺衍生物或其相应的生理上可接受的盐的溶剂化物，优选生理上可接受的溶剂化物，更优选水合物可通过现有技术中的已知方法进行制备。

在前述的一些合成顺序或所使用的适宜的反应物的制备期间，保护某些所用分子中的敏感性或反应性基团是必要的和/或需要的。这可以通过使用常规的保护基团进行，优选在文献[Protective groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991]中记载的那些基团。可在适合的后续阶段中通过现有技术中已知的方法技术除去保护基团。将各文献记载引入作为参考，形成本发明公开的一部分。

如果以立体异构体，优选对映异构体或非对映异构体的混合物的形式得到通式(I)的磺酰胺衍生物，则可通过现有技术中已知的常规方法例如色谱法或使用手性试剂进行结晶来分离上述混合物。

本发明的另一个方面是包括至少一种通式(I)的吲哚-4-基磺酰胺衍生物，或其相应的生理上可接受的盐，或其相应的溶剂化物，以及任选地一种或多种药学上可接受的辅料的药物，这些衍生物任选地以立体异构体，优选以对映异构体或非对映异构体，外消旋化合物之一的形式存在，或以任意混合比的至少两种立体异构体，优选对映异构体或非对映异构体混合物的形式存在。

这种药物适合于调节 5-HT₆ 受体，预防和/或治疗与食物摄取有关的障碍或疾病，优选调节食欲，维持，增加或降低体重，预防和/或治疗肥胖症，食欲过盛，厌食症，恶病质，II型糖尿病（非胰岛素依赖型糖尿病），优选由肥胖引起的II型糖尿病，预防和/或治疗胃肠道疾病，优选过敏性肠综合征，提高认知力，预防和/或治疗中枢神经系统障碍，焦虑症，急性焦虑症，抑郁症，双相性精神障碍，认知记忆障碍，老年性痴呆过程，神经变性疾病，尤其是阿耳茨海默氏病，帕金森氏病，亨廷顿氏病和/或多发性硬化症，精神分裂症，精神病或婴幼儿运动过度（ADHD，注意缺陷/多动症），以及其他由人类和/或动物，优选哺乳动物，更优选人类的 5-HT₆ 血清素受体所介导的疾病。

本发明的另一个方面是包括至少一种通式(Ia)的吲哚-4-基磺酰胺衍生物，或其相应的生理上可接受的盐，或其相应的溶剂化物，以及任选地一种或多种药学上可接受的辅料的药物，这些衍生物任选地以立体异构体，优选以对映异构体或非对映异构体，外消旋化合物之一的形式存在，或以任意混合比的至少两种立体异构体，优选对映异构体或非对映异构体混合物的形式存在。

这种药物适合于调节人类和/或动物，优选哺乳动物，更优选人类的 5-HT₆ 受体，预防和/或治疗与食物摄取有关的障碍或疾病，优选调节食欲，维持，增加或降低体重，预防和/或治疗肥胖症，食欲过盛，厌食症，恶病质，II型糖尿病（非胰岛素依赖型糖尿病），优选由肥胖引起的II型糖尿病，预防和/或治疗胃肠道疾病，优选过敏性肠综合征，提高认知力，预防和/或治疗中枢神经系统障碍，焦虑症，急性焦虑症，抑郁症，双相性精神障碍，认知记忆障碍，老年性痴呆过程，神

经变性疾病，尤其是阿耳茨海默氏病，帕金森氏病，亨廷顿氏病和多发性硬化症，精神分裂症，精神病或婴幼儿运动过度 (ADHD, 注意缺陷/多动症)。

这种药物更优选适合于调节 5-HT₆ 受体，预防和/或治疗与食物摄取有关的障碍或疾病，优选调节食欲，维持，增加或降低体重，预防和/或治疗肥胖症，食欲过盛，厌食症，恶病质，II 型糖尿病（非胰岛素依赖型糖尿病），优选由肥胖引起的 II 型糖尿病，预防和/或治疗胃肠道疾病，优选过敏性肠综合征。

本发明的另一个方面是包括至少一种通式(Ib)的吲哚-4-基磺酰胺衍生物，或其相应的生理上可接受的盐，或其相应的溶剂化物，以及任选地一种或多种药学上可接受的辅料的药物，这些衍生物任选地以立体异构体，优选以对映异构体或非对映异构体，外消旋化合物之一的形式存在，或以任意混合比的至少两种立体异构体，优选对映异构体或非对映异构体混合物的形式存在。

这种药物适合于调节 5-HT₆ 受体，预防和/或治疗与食物摄取有关的障碍或疾病，优选调节食欲，维持，增加或降低体重，预防和/或治疗肥胖症，食欲过盛，厌食症，恶病质，II 型糖尿病（非胰岛素依赖型糖尿病），优选由肥胖引起的 II 型糖尿病，预防和/或治疗胃肠道疾病，优选过敏性肠综合征，提高认知力，预防和/或治疗中枢神经系统障碍，焦虑症，急性焦虑症，抑郁症，双相性精神障碍，认知记忆障碍，老年性痴呆过程，神经变性疾病，尤其是阿耳茨海默氏病；，帕金森氏病，亨廷顿氏病和多发性硬化症，精神分裂症，精神病或婴幼儿运动过度 (ADHD, 注意缺陷/多动症)，以及其他由人类和/或动物，优选哺乳动物，更优选人类的 5-HT₆ 血清素受体所介导的疾病。

这种药物更优选适合于提高认知力，预防和/或治疗中枢神经系统障碍，焦虑症，急性焦虑症，抑郁症，双相性精神障碍，认知记忆障碍，老年性痴呆过程，神经变性疾病，尤其是阿耳茨海默氏病，帕金森氏病，亨廷顿氏病和多发性硬化症，精神分裂症，精神病或婴幼儿运动过度 (ADHD, 注意缺陷/多动症)，以及其他由人类和/或动物，优选哺乳动物，更优选人类的 5-HT₆ 血清素受体所介导的疾病。

本发明的另一个方面是包括至少一种通式(Ic)的吲哚-4-基磺酰胺衍生物，或其相应的生理上可接受的盐，或其相应的溶剂化物，以及

任选地一种或多种药学上可接受的辅料的药物，这些衍生物任选地以立体异构体，优选以对映异构体或非对映异构体，外消旋化合物之一的形式存在，或以任意混合比的至少两种立体异构体，优选对映异构体或非对映异构体混合物的形式存在。

这种药物适合于调节 5-HT₆ 受体，预防和/或治疗与食物摄取有关的障碍或疾病，优选调节食欲，维持，增加或降低体重，预防和/或治疗肥胖症，食欲过盛，厌食症，恶病质，II 型糖尿病（非胰岛素依赖型糖尿病），优选由肥胖引起的 II 型糖尿病，预防和/或治疗胃肠道疾病，优选过敏性肠综合征，提高认知力，预防和/或治疗中枢神经系统障碍，焦虑症，急性焦虑症，抑郁症，双相性精神障碍，认知记忆障碍，老年性痴呆过程，神经变性疾病，尤其是阿耳茨海默氏病，帕金森氏病，亨廷顿氏病和多发性硬化症，精神分裂症，精神病或婴幼儿运动过度（ADHD，注意缺陷/多动症），以及其他由人类和/或动物，优选哺乳动物，更优选人类的 5-HT₆ 血清素受体所介导的疾病。

由本发明得到的药物特别适合施用于哺乳动物，包括人，优选地，可将这种药物施用于所有年龄组，即儿童，青少年以及成年人。

本发明的另一个方面是至少一种通式(I)的磺酰胺衍生物，或其相应的生理上可接受的盐，或其相应的溶剂化物在药物制备中的用途，这些衍生物任选地以立体异构体，优选以对映异构体或非对映异构体，外消旋化合物之一的形式存在，或以任意混合比的至少两种立体异构体，优选对映异构体或非对映异构体混合物的形式存在，该药物可用于调节 5-HT₆ 受体，预防和/或治疗与食物摄取有关的障碍或疾病，优选调节食欲，维持，增加或降低体重，预防和/或治疗肥胖症，食欲过盛，厌食症，恶病质，II 型糖尿病（非胰岛素依赖型糖尿病），优选由肥胖引起的 II 型糖尿病，预防和/或治疗胃肠道疾病，优选过敏性肠综合征，提高认知力，预防和/或治疗中枢神经系统障碍，焦虑症，急性焦虑症，抑郁症，双相性精神障碍，认知记忆障碍，老年性痴呆过程，神经变性疾病，尤其是阿耳茨海默氏病，帕金森氏病，亨廷顿氏病和/或多发性硬化症，精神分裂症，精神病或婴幼儿运动过度（ADHD，注意缺陷/多动症），以及其他由人类和/或动物，优选哺乳动物，更优选人类的 5-HT₆ 血清素受体所介导的疾病。

本发明的另一个方面是至少一种通式(Ia)的磺酰胺衍生物，或其相

应的生理上可接受的盐，或其相应的溶剂化物在药物制备中的用途，这些衍生物任选地以立体异构体，优选以对映异构体或非对映异构体，外消旋化合物之一的形式存在，或以任意混合比的至少两种立体异构体，优选对映异构体或非对映异构体混合物的形式存在。该药物可用于调节 5-HT₆ 受体，预防和/或治疗与食物摄取有关的障碍或疾病，优选调节食欲，维持，增加或降低体重，预防和/或治疗肥胖症，食欲过盛，厌食症，恶病质，II 型糖尿病（非胰岛素依赖型糖尿病），优选由肥胖引起的 II 型糖尿病，预防和/或治疗胃肠道疾病，优选过敏性肠综合征，提高认知力，预防和/或治疗中枢神经系统障碍，焦虑症，急性焦虑症，抑郁症，双相性精神障碍，认知记忆障碍，老年性痴呆过程，神经变性疾病，尤其是阿耳茨海默氏病，帕金森氏病，亨廷顿氏病和/或多发性硬化症，精神分裂症，精神病或婴幼儿运动过度（ADHD，注意缺陷/多动症），以及其他由人类和/或动物，优选哺乳动物，更优选人类的 5-HT₆ 血清素受体所介导的疾病。

更优选地该药物可用于人类和/或动物，优选哺乳动物，更优选人类中调节 5-HT₆ 受体，预防和/或治疗与食物摄取有关的障碍或疾病，优选调节食欲，维持，增加或降低体重，预防和/或治疗肥胖症，食欲过盛，厌食症，恶病质，II 型糖尿病（非胰岛素依赖型糖尿病），优选由肥胖引起的 II 型糖尿病，预防和/或治疗胃肠道疾病，优选过敏性肠综合征。

本发明的另一个方面是至少一种通式(Ib)的磺酰胺衍生物，或其相应的生理上可接受的盐，或其相应的溶剂化物在药物制备中的用途，这些衍生物任选地以立体异构体，优选以对映异构体或非对映异构体，外消旋化合物之一的形式存在，或以任意混合比的至少两种立体异构体，优选对映异构体或非对映异构体混合物的形式存在。该药物可用于调节 5-HT₆ 受体，预防和/或治疗与食物摄取有关的障碍或疾病，优选调节食欲，维持，增加或降低体重，预防和/或治疗肥胖症，食欲过盛，厌食症，恶病质，II 型糖尿病（非胰岛素依赖型糖尿病），优选由肥胖引起的 II 型糖尿病，预防和/或治疗胃肠道疾病，优选过敏性肠综合征，提高认知力，预防和/或治疗中枢神经系统障碍，焦虑症，急性焦虑症，抑郁症，双相性精神障碍，认知记忆障碍，老年性痴呆过程，神经变性疾病，尤其是阿耳茨海默氏病，帕金森氏病，亨廷顿氏病和/

或多发性硬化症，精神分裂症，精神病或婴幼儿运动过度 (ADHD，注意缺陷/多动症)，以及其他由人类和/或动物，优选哺乳动物，更优选人类的 5-HT₆ 血清素受体所介导的疾病。

更优选地该药物可用于人类和/或动物，优选哺乳动物，更优选人类中提高认知力，预防和/或治疗中枢神经系统障碍，焦虑症，急性焦虑症，抑郁症，双相性精神障碍，认知记忆障碍，老年性痴呆过程，神经变性疾病，尤其是阿耳茨海默氏病，帕金森氏病，亨廷顿氏病和/或多发性硬化症，精神分裂症，精神病或婴幼儿运动过度 (ADHD，注意缺陷/多动症)。

本发明的另一个方面是至少一种通式(Ic)的磺酰胺衍生物，或其相应的生理上可接受的盐，或其相应的溶剂化物在药物制备中的用途，这些衍生物任选地以立体异构体，优选以对映异构体或非对映异构体，外消旋化合物之一的形式存在，或以任意混合比的至少两种立体异构体，优选对映异构体或非对映异构体混合物的形式存在。该药物可用于调节 5-HT₆ 受体，预防和/或治疗与食物摄取有关的障碍或疾病，优选调节食欲，维持，增加或降低体重，预防和/或治疗肥胖症，食欲过盛，厌食症，恶病质，II 型糖尿病（非胰岛素依赖型糖尿病），优选由肥胖引起的 II 型糖尿病，预防和/或治疗胃肠道疾病，优选过敏性肠综合征，提高认知力，预防和/或治疗中枢神经系统障碍，焦虑症，急性焦虑症，抑郁症，双相性精神障碍，认知记忆障碍，老年性痴呆过程，神经变性疾病，尤其是阿耳茨海默氏病，帕金森氏病，亨廷顿氏病和/或多发性硬化症，精神分裂症，精神病或婴幼儿运动过度 (ADHD，注意缺陷/多动症)，以及其他由人类和/或动物，优选哺乳动物，更优选人类的 5-HT₆ 血清素受体所介导的疾病。

相应的药用组合物的制备以及药物的配制可通过现有技术中已知的常规方法，例如根据 "Pharmaceutics: The Science of Dosage Forms", 第二版, Aulton, M. E. (Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh (2002)) ; "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", 第二版, Swarbrick, J. and Boylan, J. C. (Eds.), Marcel Dekker, Inc. New York (2002) ; "Modern Pharmaceutics", 第四版, Banker G. S. and Rhodes C. T. (Eds.) Marcel Dekker, Inc. New York (2002), and "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lachman L., Lieberman

H. and Kanig J. (Eds.), Lea & Febiger, Philadelphia (1986)记载的方法进行。将各文献记载引入作为参考，形成本发明公开的一部分。

本发明的药用组合物以及配制的药物，除至少一种通式(I)的磺酰胺类衍生物，或其相应的生理上可接受的盐或相应的溶剂化物之外，还包括其它现有技术中已知的常规辅料，优选赋形剂，填充剂，溶剂，稀释剂，染料，包衣材料，基质成型剂和/或粘合剂，任选地这些衍生物以立体异构体，优选以对映异构体或非对映异构体，外消旋化合物之一的形式存在，或以任意混合比的至少两种立体异构体，优选对映异构体或非对映异构体混合物的形式存在。正如本领域技术人员所共知的，对辅料和其用量的选择取决于预期的施用途径，例如直肠，静脉，腹膜内，肌肉，鼻内，口服，口腔或局部。

适于口服施用的药物是例如，片剂，包衣片，胶囊或多微粒系统，优选颗粒或小丸，任选使其受压成型为片剂，填充入胶囊或混悬于溶液，混悬液或适宜的液体中。

优选地适于非肠道，局部或吸入施用的药物选自溶液，混悬液，快速重构的干燥制剂（quickly reconstitutable dry preparations）以及喷雾剂。

适于口服或经皮施用的药物可以持续释放的方式释放通式(I)的磺酰胺化合物，这些持续释放药物的制备在现有技术中通常是已知的。

适宜的持续释放剂型，以及制备该剂型的材料和方法在本领域中例如根据“Modified-Release Drug Delivery Technology”，Rathbone, J. JI, Hadgraft, J. and Roberts, M. S. (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York (2002); "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology", Wise, D. L. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. New York (2000); "Controlled Drug Delivery", Vol. I, Basic Concepts, Bruck, S. D. (Ed.), CRD Press, Inc., Boca Raton (1983), and by Takada, K. and Yoshikawa, H., "Oral Drug Delivery", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York. (1999), Vol. 2, 728-742; Fix, J., "Oral drug delivery, small intestine and colon", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 2, 698-728 的记载是已知的。将各文献记载引入作为参考，形成本发明公开的一部分。

本发明的药物还可具有至少一层肠溶衣，肠溶衣随 pH 溶解。由于肠溶衣的存在，该物可通过胃而不会溶解，通式 I 的化合物只在肠道中释放。优选地，该肠溶衣在 pH 5 至 7.5 之间溶解。适于制备肠溶衣的材料和方法在现有技术中是已知的。

典型地，药用组合物和药物包括 1 至 60% 重量的一种或多种通式 (I) 的磺酰胺衍生物，以及 40 至 99% 重量的一种或多种赋形剂。

施用于患者的药物的量根据患者的体重，施用途径，适应症和疾病的严重程度而变化。通常每天给每个患者施用 1 mg 至 2 g 的至少一种通式 (I) 的磺酰胺衍生物。可将总的日剂量通过一次或多次给药施用于患者。

药学方法：

与 5HT₆ 血清素受体结合

表达重组人 5HT₆ 受体的 HEK-293 细胞膜由 Receptor Biology 提供。在上述膜中，受体的浓度为 2.18 pmol/mg 蛋白质，蛋白质的浓度为 9.17 mg/ml。试验方案遵照 B.L.Roth 等人的方法 [B. L.Roth, S. C. Craig, M. S. Choudhary, A. Uluer, F. J. Monsma, Y. Shen, H. Y.Meltzer, D. R. Sibley : Binding of Typical and Atypical Antipsychotic Agents to 5- Hydroxytryptamine-6 and Hydroxytryptamine-7 Receptors. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1994,268, 1403]，并略作改变。将商购获得的细胞膜用结合缓冲液稀释(1:40 稀释)：50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 0.5 mM EDTA (pH 7.4)。所使用的放射性配体 [³H]-LSD 的浓度为 2.7nM，最终体积为 200 μl。通过加入 100 μl 细胞膜混悬液 (≈ 22.9 μg 膜蛋白质) 开始培养，在 37℃ 持续 60 分钟。在 Harvester Brandel Cell 中通过预先用 0.5% 聚乙烯亚胺溶液处理的 Schleicher & Schuell GF 3362 的玻璃纤维过滤器快速过滤，终止培养。用 3 毫升 50 mM pH 7.4 的 Tris HCl 缓冲液洗涤过滤器三次。将过滤器转移到烧瓶，每个烧瓶加入 5 ml Ecoscint H 液体闪烁鸡尾酒试剂 (scintillation cocktail)。在用 1414 Wallac Winspectral 闪烁计数器计数之前，将烧瓶平衡数小时。在 100 μM 血清素存在的情况下测定非特异性结合。试验重复进行三次。使用 EBDA/LIGAND 程序 [Munson and Rodbard, Analytical Biochemistry, 1980,107, 220]，通过非线性回归分析计算抑制常数 (K_i，

nM)。

将各文献记载引入作为参考，形成本发明公开的一部分。

食物摄取的测量 (行为模型)

使用来自 Harlan, S.A.的雄性 W 大鼠(200-270g)。在经受任何处理前在至少 5 天内使动物适应笼舍环境。在此期间，将动物关在半透明的笼子中 (5 组)，自由饮水和进食。在开始处理前将动物关在单个的笼子中至少 24 小时。

然后按下述方法确定所使用的本发明式(I)的磺酰胺衍生物对禁食状态的大鼠食物摄取的急性作用：

在它们各自的笼中使大鼠保持禁食状态 23 小时。这段时间后，将含有通式(I)的磺酰胺衍生物的组合物或相应的不含有上述磺酰胺衍生物的组合物 (载体) 经由口服或腹膜内给药于大鼠进行处理。此后立刻用预先称重的食物饲喂大鼠，在 1, 2, 4 和 6 小时后测定累积的食物摄取量。

这种食物摄取测定方法在出版物 Kask 等人, *European Journal of Pharmacology* 414 (2001), 215-224, 以及 Turnbull 等人, *Diabet-*

-es, Vol. 51, August, 2002 中也有记载。将各自的书刊提要记载引入作为参考，形成本发明公开的一部分。

在下面的实施例中对本发明新化合物的制备进行了说明。还描述了本发明化合物与 5HT₆ 血清素受体的亲合性，以及适用于本发明的化合物的盖仑制剂。下面显示的实施例只是作为说明性的实例，决不应限制本发明的范围。

实施例：

实施例 1. N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-磺酰胺的制备

将 185.5mg(0.66mMol)5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-磺酰氯加至 122mg (0.6mMol)4-氨基-3-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶在 2ml 二甲基甲酰胺和 116mg N-乙基二异丙基胺中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 20 小时。然后蒸发至干，使用碳酸氢钠溶液使其稍微碱化，然后用氯仿萃取。用水和饱和的碳酸氢钠溶液反复洗涤有机相，将其分离并使用无水硫酸钠干燥。将有机溶液蒸发至干，将所得固体通过色谱法进行纯化，得到 111mg(42%) N-[1-(2-二甲基

氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-磺酰胺, 为乳膏状固体。

实施例 2. N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-萘-2-磺酰胺的制备

通过实施例 1 所记载的方法, 由 122mg (0.6mMol) 的 4-氨基-1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶和 149.5mg (0.66mMol) 萘-2-磺酰氯得到 121mg(51%) 所述化合物, 为乳膏状固体。

实施例 3. N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-萘-1-磺酰胺的制备

通过实施例 1 所记载的方法, 由 122mg (0.6mMol) 的 4-氨基-1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶和 149.5mg (0.66mMol) 萘-1-磺酰氯得到 130mg(55%) 所述化合物, 为乳膏状固体。

实施例 4. N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-4-苯基苯磺酰胺的制备

通过实施例 1 所记载的方法, 由 122mg (0.6mMol) 的 4-氨基-1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶和 169mg (0.66mMol) 4-苯基苯磺酰氯得到 107mg(42%) 所述化合物, 为乳膏状固体。

实施例 5. N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-2-(萘-1-基)-乙磺酰胺的制备

通过实施例 1 所记载的方法, 由 122mg (0.6mMol) 的 4-氨基-1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶和 168mg (0.66mMol) 2-(萘-1-基)-乙磺酰氯得到 52mg(21%) 所述化合物, 为浅黄色固体。

实施例 6. N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-4-苯氧基苯磺酰胺的制备

通过实施例 1 所记载的方法, 由 122mg (0.6mMol) 的 4-氨基-1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶和 177mg (0.66mMol) 4-苯氧基苯磺酰氯得到 220mg(84%) 所述化合物, 为油状物。

实施例 7. N-[1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶-4-基]-3,5-二氯苯磺酰胺的制备

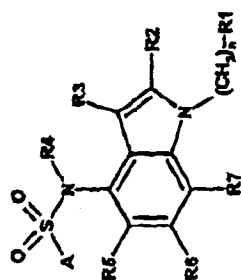
通过实施例 1 所记载的方法, 由 122mg (0.6mMol) 的 4-氨基-1-(2-二甲基氨基乙基)-1H-吡啶和 162mg (0.66mMol) 3,5-二氯苯磺酰氯得到 93mg(38%) 所述化合物, 为乳膏状固体。

实施例 8.6 - 氯 - N - [1 - (2 - 二甲基氨基乙基) - 1H - 吡啶 - 4 - 基] - 咪唑并[2, 1 - b]噻唑 - 5 - 磺酰胺的制备

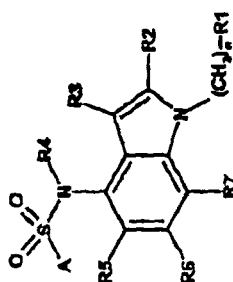
通过实施例 1 所记载的方法, 由 122mg (0.6mMol) 的 4 - 氨基 - 1 - (2 - 二甲基氨基乙基) - 1H - 吡啶和 170mg (0.66mMol) 6 - 氯 - 咪唑并[2, 1 - b]噻唑 - 5 - 磺酰氯得到 100mg(39%) 所述化合物, 为乳膏状固体。

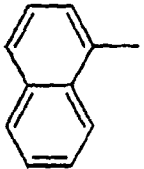
该收率是象征性的, 并未采取更多的措施加以改善。

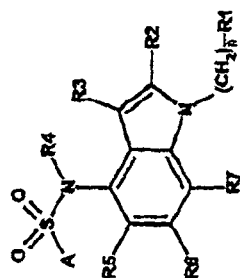
用于鉴别一些本发明化合物的熔点和波谱数据如下表所示。


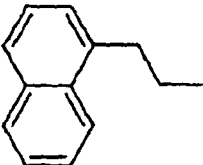


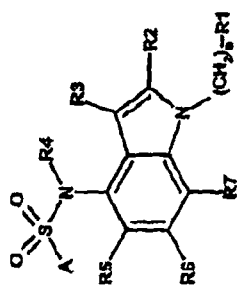
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	A	m.p. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (溶剂)
1	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H		78-80	3430, 2951, 1492, 1328, 1156, 1115, 1079, 859, 750, 649, 569.	2,10(s, 6H); 2,28(s, 3H); 2,50(m, 2H); 4,14(t, 2H, J=6,3 Hz); 6,43(d, 1H, J=2,0 Hz); 6,92(d, 1H, J=7,5 Hz); 7,00(t, 1H, J=7,7 Hz); 7,17(d, 1H, J=2,2 Hz); 7,25(d, 1H, J=7,5 Hz); 7,49(d, 1H, J=8,4 Hz); 7,85(s, 1H); 7,99(d, 1H, J=8,5 Hz). (DMSO-d6)
2	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H		156-158	3448, 2821, 1492, 1314, 1238, 1158, 1127, 1075, 1009, 752, 656, 645, 554, 543, 484.	2,08(s, 6H); 2,48(m, 2H); 4,10(t, 2H, J=6,6 Hz); 6,58(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,85-6,96(m, 2H); 7,15(d, 1H, J=7,8 Hz); 7,19(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,54-7,68(m, 2H); 7,83(dd, 1H, J=8,6 Hz, J'=1,8 Hz); 7,94(d, 1H, J=8,1 Hz). (DMSO-d6)



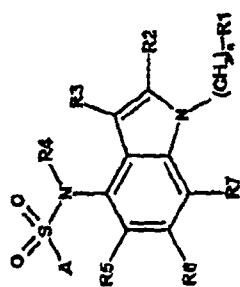
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₆	R ₇	n	A	m.p. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (溶剂)
3	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	H	2		169-172	3279, 2943, 1403, 1318, 1162, 1132, 1003, 767, 745.	2.08(s, 6H); 2.48(m, 2H); 4.07(t, 2H, J=6.7 Hz); 6.45(d, 1H, J=3.2 Hz); 6.81(d, 1H, J=6.8 Hz); 6.88(t, 1H, J=7.7 Hz); 7.09(d, 1H, J=8.2 Hz); 7.12(d, 1H, J=3.2 Hz); 7.52(m, 1H); 7.62(m, 1H); 7.70(m, 1H); 8.01(d, 1H, J=8.2 Hz); 8.11(m, 2H); 8.87(d, 1H, J=8.4 Hz). (DMSO-d6)



Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	A	m.p. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (溶剂)
4	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H		137-140	3262, 2943, 1492, 1330, 1160, 1096, 750, 670, 590, 531.	2,10(s, 6H); 2,51(m, 2H); 4,14(t, 2H, J=6,6 Hz); 6,61(d, 1H, J=3,0 Hz); 6,90(d, 1H, J=7,0 Hz); 6,97(t, 1H, J=7,8 Hz); 7,19(d, 1H, J=7,8 Hz); 7,23(d, 1H, J=3,2 Hz); 7,36-7,69(m, 3H); 7,65(d, 2H, J=6,8 Hz); 7,76(AB sys, 2H, J=8,6 Hz); 7,82(AB sys, 2H, J=8,5 Hz). (DMSO-d ₆)
5	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H		47-54	3430, 3255, 2941, 2760, 1492, 1322, 1150, 748.	2,16(s, 6H); 2,59(m, 2H); 3,35(m, 4H); 4,24(t, 2H, J=6,3 Hz); 6,89(m, 1H, J=3,1 Hz); 7,05-7,11(m, 2H); 7,22(m, 1H); 7,28-7,38(m, 4H); 7,41(m, 2H); 7,74(d, 1H, J=7,18 Hz); 7,86(d, 1H, J=8,2 Hz). (DMSO-d ₆)



Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	A	m.p. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (溶剂)
6	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H		oil	2944, 2776, 1488, 1343, 1244, 1156, 1094, 751, 695	2,12(s, 6H); 2,52(m, 2H); 4,15(t, 2H, J=6,5 Hz); 6,51(d, 1H, J=3,0 Hz); 6,85(d, 1H, J=7,6 Hz); 6,97(m, 3H); 7,03(d, 2H, J=7,6 Hz); 7,20(d, 2H, J=8,1 Hz); 7,24(d, 1H, J=3,2 Hz); 7,42(t, 2H, J=7,9 Hz); 7,70(d, 2H, J=8,9 Hz). (DMSO-d6)
7	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H		113-118	3255, 3072, 2935, 1570, 1492, 1340, 1169, 1138, 803, 747, 670, 594.	2,12(s, 6H); 2,54(t, 2H, J=6,6); 4,17(t, 2H, J=6,5 Hz); 6,42(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,82(d, 1H, J=7,6 Hz); 7,02(t, 1H, J=8,0 Hz); 7,26-7,30(m, 2H); 7,63(d, 2H, J=1,9 Hz); 7,86(t, 1H, J=1,8 Hz). (DMSO-d6)



Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	A	m.p. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (溶剂)
8	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	H		95-100		2.15(s, 6H); 2.56(t, 2H, J=6.2 Hz); 4.17(t, 2H, J=6.6 Hz); 6.31(d, 1H, J=2.8 Hz); 6.89(d, 1H, J=7.3 Hz); 7.01(m, 1H); 7.21(d, 1H, J=3.0 Hz); 7.27(d, 1H, 8.0 Hz); 7.49(d, 1H, J=4.4 Hz); 7.72(d, 1H, J=4.4 Hz). (DMSO-d6)

药 学 数 据：

通式 (Ia 和 Ib 和 Ic) 的新化合物与 5-HT₆ 受体的结合可通过前述的方法进行测定。

一些本发明的化合物的结合结果如下表所示：

表

实施例	抑制 % 10 ⁻⁶ M
1	83.9
2	104.3
3	94.8
4	46.6
5	98.1
6	55.8
7	72.3

人类医学中的每日剂量在 1mg 至 2g 产物之间，这可以一次或多次施用。将组合物制成与所用的施用途径相适应的剂型，优选片剂，包衣片，胶囊，栓剂，溶液或混悬液。这些组合物是按照已知方法制备的，包含 1 至 60% 重量的药物（通式 I 的化合物），以及 40 至 99% 重量适合的药用载体，它们与药物和所用组合物的物理形状是相适应的。

以含有本发明产物的片剂配方为例：

每片配方的实施例：

实施例 1	5mg
乳糖	60mg
结晶纤维素	25mg
聚维酮 K90	5mg
预胶化淀粉	3mg
胶体二氧化硅	1mg

硬脂酸镁	1mg
每片总重	100mg