

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 103530 A
6(51) C 07 D 333/34



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

C 07 D 295/135
C 07 D 285/14
C 07 D 307/79
C 07 D 215/36
C 07 D 209/30
C 07 D 261/10
C 07 D 333/62
C 07 D 211/70
C 07 D 409/04
C 07 D 409/12

(21) Регистров № 103530

(22) Заявено на 25.06.99

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 9626377	(32) 19.12.96	(33) GB
9700901	17.01.97	GB
9722757	27.10.97	GB

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 1 на 31.01.2000

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.
BRENTFORD, MIDDLESEX (GB)

(72) Изобретател(и):

Steven Mark Bromidge
Francis David King
Paul Adrian Wyman, Third Avenue (GB)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Румяна Стефанова Слабова,
1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

PCT/EP97/07159, 15.12.97

(87) № и дата на PCT публикация:

WO98/27081, 25.06.98

(54) СУЛФОНАМИДНИ ПРОИЗВОДНИ, МЕТОД ЗА ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ И ИЗПОЛЗ-
ВАНЕТО ИМ КАТО ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА

(57) Новите сулфонамидни производни се прилагат в медицината за въздействие върху централната
нервна система. Изобретението се отнася и до метод за тяхното получаване и до използването им
като лекарствени средства.

16 претенции

BG 103530 A

25.05.99

103530/AA

1203/99-RS

СУЛФОНАМИДНИ ПРОИЗВОДНИ, МЕТОД ЗА ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ И ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ КАТО ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА

Област на техниката

Изобретението се отнася до съединения, притежаващи фармакологична активност, до метод за тяхното получаване, до съдържащи ги фармацевтични състави и до използването им при лечението на нарушения в централната нервна система.

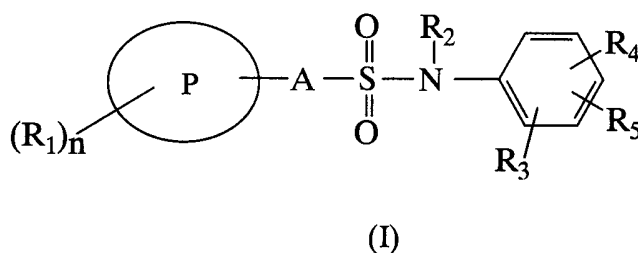
Предшестващо състояние на техниката

ЕРА 0 021 580 и ЕРА 0 076 072 описва сулфонамидни производни, разкрити като притежаващи антиаритмична активност. Сега е открит структурно различаващ се клас от съединения, за които е установено, че притежават антагонистична активност към 5HT₆ рецептора. Счита се, че 5HT₆ рецепторните антагонисти са потенциално приложими за лечението на някои разстройства в централната нервна система като безпокойство, депресия, епилепсия, напрежливо манийни смущения, мигрена, за подобряване на познавателната памет например при лечение на болестта на Alzheimer, нарушения в съня, смущения в храненето като анорексия и булимия, пристъпи на паника, отказване от привикването например към кокаин, алкохол, никотин и бензодиазепини, шизофрения, а също и нарушения, свързани с гръбначна травма и/или увреждане на главата като хидроцефалия. Очаква се съединенията от изобретението да са

от полза при лечението на някои гастроинтестинални (GI) смущения като синдром на възбудими черва (IBS).

Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение следователно предоставя в първия си аспект съединение с формула (I) или негова сол:



където:

P е фенил, нафтил, бицикличен хетероцикличен пръстен или е 5 до 7-членен хетероцикличен пръстен, всеки от които съдържа 1 до 4 хетероатома, избрани от кислород, азот или сяра;

A е единична връзка, C₁₋₆алкиленова или C₁₋₆алкениленова група;

R₁ е халоген, C₁₋₆алкил, евентуално заместен с един или повече халогенни атома, C₃₋₆циклоалкил, СОС₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, ОСF₃, хидрокси, хидроксиC₁₋₆алкил, хидроксиC₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкоксиC₁₋₆-алкокси, C₁₋₆алканойл, нитро, амино, C₁₋₆алкиламино или диC₁₋₆алкиламино, циано или R₁ е фенил, нафтил, бицикличен хетероцикличен пръстен или е 5 до 7-членен хетероцикличен пръстен, всеки от които съдържа 1 до 4 хетероатома, избрани от кислород, азот или сяра;

n е 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6,

R₂ е водород, C₁₋₆алкил или арилC₁₋₆-алкил;

R₃ е групата R₅ или заедно с R₅ образува групата (CH₂)₂O или (CH₂)₃O или R₃ е свързан с R₂, образувайки групата (CH₂)₂ или (CH₂)₃;

R_4 е $-X(CH_2)_p-R_6$, където X е единична връзка, CH_2 , O , NH или $N-C_{1-6}$ алкил и p е 0 до 6 и R_6 е евентуално заместен 5- до 7-членен хетероцикличен пръстен, съдържащ 1 до 3 хетероатома, избрани от азот, сяра или кислород, или R_6 е NR_7R_8 , където R_7 и R_8 независимо един от друг са водород, C_{1-6} алкил или арил C_{1-6} алкил; и

R_5 е водород, халоген, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, $CO-C_{1-6}$ алкил, C_{1-6} алкокси, хидроксид, хидроксид C_{1-6} алкил, хидроксид C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алканонил, нитро, трифлуорометил, циано или арил.

C_{1-6} алкиловите групи, или самостоятелно, или като част от друга група, могат да бъдат правоверижни или разклонени. Предпочитани алкилови групи са най-общо метиловата и етиловата. Както е използван тук терминът арил включва евентуално заместен фенил и нафтил.

Когато P е бицикличесен хетероцикличесен пръстен, подходящите примери за него включват бензотиофен, хинолин или изохинолин. Когато P е 5 до 7-членен хетероцикличесен пръстен, подходящите примери за него включват тиенил, фурил, пиролил, триазолил, диазолил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, изотиазолил, изоксазолил, тиадиазолил, пиримидил, пиримидил, пиролдинил и пиразинил. Хетероцикличесните пръстени могат да бъдат свързани с останалата част от молекулата чрез всеки подходящ въглероден атом или с азотен атом, когато участва такъв. Подходящите заместители за тези пръстени включват R_5 групи, както са дефинирани по-горе.

За предпочитане P е фенил, тиофен, бензотиофен или нафтил.

За предпочитане A е единична връзка, етиленова група или $-CH=CH-$ група. Най-предпочитано A е единична връзка.

Когато R_1 е хетероциклическа група, подходящите примери за нея включват изброените по-горе. За предпочитане R_1 е халоген или C_{1-6} -

25.06.99

алкил, евентуално заместен с един или повече халогенни атома, например метил или трифлуорометил.

За предпочитане n е 0, 1, 2 или 3, по-специално 1 или 2.

Съответно R_2 е водород или C_{1-6} алкил. За предпочитане R_2 е водород. Разбираемо е, че когато R_3/R_5 групи са свързани помежду си, двете групи трябва да са прикачени към съседни въглеродни атоми на фениловия пръстен. За предпочитане R_3 е групата R_5 , по-специално водород.

За предпочитане R_4 е в мета-положение спрямо сулфонамидната връзка. За предпочитане X е връзка, p е 0 и R_6 е евентуално заместен 5- до 7-членен хетероцикличен пръстен. Хетероцикличните пръстени могат да бъдат свързани с останалата част на молекулата чрез въглероден атом или чрез азотен, когато присъства такъв. Евентуални заместители за тези пръстени, които могат да присъстват при въглеродните и/или азотните атоми, включват C_{1-6} алкил, по-специално метил. По-предпочитано R_4 е N-пиперазин, евентуално заместен с C_{1-6} алкил, по-специално незаместен пиперазин.

За предпочитане R_5 е C_{1-6} алкокси и най-предпочитано метокси. За предпочитане R_5 е в пара-положение спрямо сулфонамидната връзка.

Предпочитано значение за Р-А е бензо[b]тиофен-2-ил или бензо[b]тиофен-3-ил, евентуално заместен с една или две R_1 групи, по-специално 5-хлоро-3-метил-бензо[2]тиофен-2-ил.

Отделни съединения от изобретението включват:

4-Бромо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-тиофенсулфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-5-(пиридин-2-ил)-2-тиофенсулфонамид,

2,5-Дихлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-тиофенсулфонамид,

4-Бромо-5-хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-тиофенсулфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]бензенсулфонамид,

3-Бромо-5-хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-тиофенсулфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]бензилсулфонамид,

2-Бромо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

3-Бромо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

3-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-4-метилбензенсулфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-транс-стиренсулфонамид,

3,4-Дихлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

3,5-Дихлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-[2,1,3]бензотиадиазол-4-сулфонамид,

5-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-метил-2-бензотиофенсулфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-метил-5-нитро-бензенсулфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-трифлуорометил-бензенсулфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-трифлуорометил-бензенсулфонамид,

2,5-Диметокси-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

4-Флуоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

4-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

4-Йодо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

4-Етил-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

4-трет-Бутил-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

4-Изопропил-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

4-трет-Амил-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-4-трифлуоро-метоксибензенсулфонамид,

4-н-Бутокси-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-4-метилбензенсулфонамид,

25.06.99

7

5-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-
тиофенсулфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-
нафталенсулфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-
нафталенсулфонамид,

5-(Диметиламино)-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-
нафталенсулфонамид,

4-Бромо-N-[7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-
бензенсулфонамид,

4-Метокси-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-
бензенсулфонамид,

4-н-Бутил-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-
бензенсулфонамид,

4-Амино-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-
бензенсулфонамид,

2-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-
бензенсулфонамид,

3-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-
бензенсулфонамид,

2,3,4-Трихлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-
бензенсулфонамид,

4-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2,5-диметил-
бензенсулфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-метил-
бензенсулфонамид,

2,5-Дибромо-3,6-дифлуоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-
ил)фенил]бензенсулфонамид,

25.06.99

8

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2,3,5,6-тетраметил-бензенсульфонамид,

5-Хлоро-2-метокси-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсульфонамид,

3-Флуоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсульфонамид,

3,4-Дифлуоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсульфонамид,

4-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-нитро-бензенсульфонамид,

3-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-метил-бензенсульфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-8-хинолинсульфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-4-фенилбензенсульфонамид,

3,4-Диметокси-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсульфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3,5-диметил-4-изоксазолсульфонамид,

4-Бромо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсульфонамид,

2,3-Дихлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсульфонамид,

5-Йодо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-метил-бензенсульфонамид,

3-Йодо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсульфонамид,

25.06.99

3-Йодо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-4-метил-бензенсульфонамид,

5-Хлоронафтаден-2-сульфонова киселина [4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

5-Хлоронафтаден-1-сульфонова киселина [4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

4-Хлоронафтаден-1-сульфонова киселина [4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

7-Хлоронафтаден-1-сульфонова киселина [4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

5-Хлоро-2-метилбензо[b]тиофен-3-сульфонова киселина [4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

Бензофуран-2-сульфонова киселина [4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

1-Метил-1 Н-индол-2-сульфонова киселина [4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

5-Пиридин-2-илтиофен-2-сульфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)амид,

N-(4-Метокси-3-пиперазин-1-илфенил)-3-трифлуорометилбензенсульфонамид,

3-Йодо-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсульфонамид,

3,5-Диметилизоксазол-4-сульфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,

3,5-Дихлоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсульфонамид,

2,5-Дибром-3,6-дифлуоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсульфонамид,

- Нафтаден-1-сулфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,
- 2-Бромо-5-хлоротиофен-2-сулфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,
- 2-Хлоро-4-флуоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид,
- 3-Бромо-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид,
- 3-Хлоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид,
- 5-Хлоронафтаден-2-сулфонова киселина(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,
- 4-Бромо-5-хлоротиофен-2-сулфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,
- 2,5-Дихлоротиофен-3-сулфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,
- 4-Бромо-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид,
- 5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,
- 5-Хлоро-2-метилбензо[b]тиофен-3-сулфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,
- 1-Метил-1Н-индол-2-сулфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,
- Бензофуран-2-сулфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,
- Нафтаден-2-сулфонова киселина(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,
- 5-Хлоронафтаден-1-сулфонова киселина(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,

- 4-Хлоро-2,5-диметил-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)-бензенсулфонамид,
- 3,4-Дихлоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид,
- 3-Хлоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)-4-метил-бензенсулфонамид,
- 2-Трифлуорометил-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид,
- 4-Йодо-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид,
- 4-трет-Бутил-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)-бензенсулфонамид,
- Нафтален-1-сулфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]амид,
- Тиофен-2-сулфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]амид,
- 5-Хлоротиофен-2-сулфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]амид,
- 5-Пиридин-2-илтиофен-2-сулфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]амид,
- 2,5-Дихлоротиофен-3-сулфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]амид,
- 4-Бромо-5-хлоротиофен-2-сулфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]амид,
- 3-Бромо-5-хлоротиофен-2-сулфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]амид,
- 4-Хлоро-2,5-диметил-N-[7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]бензенсулфонамид,

- 5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]амид,
- Нафтаден-2-сулфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]амид,
- 3-Бромо-N-[7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]-бензенсулфонамид,
- 3,5-Дихлоро-N-[7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]бензенсулфонамид,
- 4-трет-Бутил-N-[7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]бензенсулфонамид,
- 2,5-Дибромо-3,6-дифлуоро-N-[7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]бензенсулфонамид,
- 2,5-Дибромо-3,6-дифлуоро-N-(7-пиперазин-1-ил-2,3-дихидробензофуран-5-ил)бензенсулфонамид,
- 4-Хлоро-2,5-диметил-N-(7-пиперазин-1-ил-2,3-дихидробензофуран-5-ил)бензенсулфонамид,
- 5-Хлоро-3-метил-бензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [3-(4-циклопропилметилпиперазин-1-ил)-4-метокси-фенил]амид,
- 5-Хлоро-3-метил-бензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [3-(4-бензил-пиперазин-1-ил)-4-метокси-фенил]-амид,
- 5-Хлоро-3-метил-бензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-хидрокси-3-(4-метил-пиперазин-1-ил)-фенил]-амид,
- 5-Хлоро-3-метил-бензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-бензилокси-3-(4-метил-пиперазин-1-ил)-фенил]-амид,
- 5-Хлоро-3-метил-бензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-етокси-3-(4-метил-пиперазин-1-ил)-фенил]-амид,
- 5-Хлоро-3-метил-бензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-изопропокси-3-(4-метил-пиперазин-1-ил)-фенил]-амид,

5-Хлоро-3-метил-бензо[b]тиофен-2-сульфонова киселина [4-метокси-3-(1-метил-пиролугин-3-илокси)-фенил]-амид,

Нафтаден-2-сульфонова киселина [2-бромо-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

5-Хлоро-3-метил-бензо[b]тиофен-2-сульфонова киселина [4-хлоро-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

Нафтаден-2-сульфонова киселина [4-бромо-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонова киселина [3-(2-диметиламиноетокси)-4-йодофенил]амид,

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонова киселина [1-(2-диметиламиноетил)-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил]амид,

1-(5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидро-1Н-индол,

1-(5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонил)-5-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидро-1Н-индол,

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонова киселина [4-метокси-2-метил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонова киселина [2-(2-хидроксиетил)-4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

1-(5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонил)-5-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидро-1Н-индол хидрохлорид,

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонова киселина [3-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

4-Бромо-N-[4-метокси-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрахидропирогин-4-ил)фенил]бензенсулфонамид,

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонова киселина [4-метокси-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрахидропирогин-4-ил)фенил]амид,

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-метокси-3-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил]амид,

Нафтаден-2-сулфонова киселина [3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид

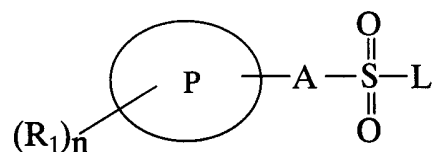
и техните фармацевтично приемливи соли.

Съединенията с формула (I) могат да образуват присъединителни соли с киселини като традиционните фармацевтично приемливи киселини, например малеинова, солна, бромоводородна, фосфорна, оцетна, фумарова, салицилова, лимонена, млечна, бадемена, винена и метансулфонова.

Съединения с формула (I) могат да образуват също солвати, например като хидрати, и изобретението обхваща също и тези форми. Позовавайки се на това, разбираемо е, че терминът "съединение с формула (I)" включва също така и тези форми.

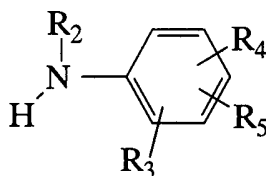
Някои съединения с формула (I) могат да бъдат в стереоизомерни форми, включващи диастереомери и енантиомери и изобретението обхваща всяка от тези стереоизомерни форми и смеси от тях, в това число рацемати. Различните стереоизомерни форми могат да бъдат разделени една от друга по обичайните методи или всеки даден изомер може да бъде получен посредством стереоспецифичен или асиметричен синтез. Изобретението обхваща също така и таавтомерните форми и техните смеси.

Настоящото изобретение предоставя и метод за получаване на съединение с формула (I) или негова фармацевтично приемлива сол, който метод се състои в присъединяване на съединение с формула (II):



(II)

В която R_1 , n , P , и A са според дефинираното във формула (I) или техните защитени производни и L е отцепваща се група, със съединение с формула (III):



(III)

В която R_2 , R_3 , R_4 и R_5 са според дефинираното във формула (I) или техните защитени производни и след това евентуално:

- отстраняване на всякакви защитни групи,
- образуване на фармацевтично приемлива сол.

Подходящите защитни групи включват халоген, по-специално хлоро. Взаимодействието между съединения с формули (II) и (III) се извършва чрез смесването на двата реагента евентуално в инертен разтворител като ацетон. Реакцията може да се извърши и в присъствието на база.

За специалиста в тази област е ясно, че може да е необходимо да се защитят някои групи. Подходящите защитни групи и методите за тяхното притъкмяване и отстраняване са традиционно използваните в практиката на органичната химия, като тези описани в Greene T.W. 'Protective groups in organic synthesis' New York, Wiley (1981). Например, подходящи защитни групи за пиперазиновата група включват BOC, COCCl_3 , COCF_3 и метил,

последният от които може да бъде отстранен чрез третиране с 1-хлороетил хлороформат съгласно стандартните методи.

N-заместени пиперазини се получават чрез ацилиране или алкилиране на съответното NH-пиперазиново съединение съгласно стандартните методи.

Съединения с формули (II) и (III) са търговски продукти или могат да бъдат получени съгласно известните методи или аналогични на известните методи.

Фармацевтично приемливи соли могат да се получат по конвенционален път чрез взаимодействие със съответната киселина или киселинно производно.

Съединения с формула (I) и техните фармацевтично приемливи соли притежават 5HT₆ рецепторна антагонистична активност и се счита, че са от потенциална полза при лечението на някои нарушения в централната нервна система като безпокойство, депресия, епилепсия, натрапливо манийни смущения, мигрена, болест на Alzheimer (подобряване на познавателната памет), нарушения в съня (в това число нарушения в циркадния ритъм), смущения в храненето като анорексия и булимия, пристъпи на паника, отказване от лекарствена зависимост като кокаин, етанол, никотин и бензодиазепини, шизофрения, а също и нарушения, свързани с гръбначна травма и/или увреждания на главата като хидроцефалия. Очаква се съединенията от изобретението да са от полза и при лечението на някои гастроинтестинални смущения като синдром на възбудими черва.

Изобретението предоставя също така и съединение с формула (I) или негова фармацевтично приемлива сол за използване като терапевтично средство, по-специално при лечението или профилактиката на горните нарушения.

Изобретението предоставя освен това метод за лечение или профилактика на горните нарушения при животни, в това число хора, който се състои в прилагане на страдащия на терапевтично ефективно количество от съединение с формула (I) или негова фармацевтично приемлива сол.

В друг аспект, изобретението осигурява използването на съединение с формула (I) или негова фармацевтично приемлива сол при производството на лекарствено средство за лечение или профилактика на горните нарушения.

Настоящото изобретение предоставя също и фармацевтичен състав, който съдържа съединение с формула (I) или негова фармацевтично приемлива сол и фармацевтично приемлив носител.

Фармацевтичен състав от изобретението, който може да бъде произведен чрез подходящо смесване при стайна температура и атмосферно налягане, обикновено е пригоден за перорално, парантерално или ректално прилагане, и като такъв, може да бъде под формата на таблетки, капсули, течни орални препарати, прахове, гранули, пастили, разтворими прахове, инжекционни или инфузионни разтвори или суспензии, или свещички. Обикновено се предпочитат съставите за перорално прилагане.

Таблетките и капсулите за перорално прилагане могат да бъдат в единична дозирана форма и да съдържат конвенционалните ексципиенти, като свързващи вещества, пълнители, мазилни вещества за таблетирането, дезинтегранти и приемливи омокрящи средства. Таблетките могат да бъдат с покритие, нанесено съгласно известните във фармацевтичната практика методи.

Течните орални препарати могат да бъдат например под формата на водни или маслени суспензии, разтвори, емулсии, сиропи или елексири, или под формата на сух продукт за разтваряне преди употреба във вода или друг подходящ разредител. Такива течни

препарати могат да съдържат конвенционалните добавки като суспендиращи средства, емулгатори, неводни разредители (които могат да включват ядивни масла), консерванти и, при желание, обичайните ароматизатори и оцветители.

За парентерално прилагане се изготвят течни единични дозирани форми, като се използва съединение от изобретението или негова фармацевтично приемлива сол и стерилен разредител. В зависимост от разредителя и използваната концентрация съединението може да бъде или суспендирано или разтворено в разредителя. При получаването на разтвори съединението може да бъде разтворено за инжектиране и стерилизирано чрез филтруване преди да бъде затворено и запечатано в подходящи флакони или ампули. Уместно е в разредителя да бъдат разтворени адюванти като локални анестетици, консерванти и буферни средства. За повишаване на стабилността съставите след напълването им във флакони могат да бъдат замразени и водата им да бъде отстранена под вакуум. На практика парентерални суспензии се получават по същия начин, с това изключение, че съединението се суспендира в разредителя, вместо да се разтвори в него, и стерилизацията не може да се прави чрез филтруване. Съединението може да бъде стерилизирано, като преди суспендирането му в стерилния разредител се изложи на действието на етиленоксид. За да се улесни равномерното разпределение на съединението, уместно е в състава да се включи повърхностно активно вещество или омекрящо средство.

В зависимост от начина на прилагане съставите могат да съдържат от 0.1% до 99% тегловни, за предпочитане от 10 до 60% тегловни от активния компонент.

Дозата от съединението, която се използва при лечението на споменатите по-горе нарушения, нормално варира в зависимост от

сериозността на нарушенията, тежлото на страдащия и от други подобни фактори. Като общо правило обаче подходящите дози могат да бъдат 0.05 до 1000 mg, по-добре 0.05 до 20.0 mg, например 0.2 до 5 mg; като тези единични дози могат да бъдат прилагани повече от един път дневно, например два или три пъти на ден, така че общата дневна доза да е в интервала от около 0.5 до 100 mg; и такава терапия може да продължи седмици или месеци.

При прилагането им в съответствие с изобретението от съединенията от изобретението не се очакват неприемливи токсикологични ефекти.

Следващите описания и примери илюстрират получаването на съединения от изобретението.

Примери за изпълнение на изобретението

Описание 1

1-(2-Метокси-5-нитрофенил)пиперазин (D1)

Разтвор на 5M сярна киселина (114 ml) се прибавя за 0.3 часа при 0°C с разбъркване към 1-(2-метоксифенил)пиперазин (110 g). Към охладената в лед разбърквана каша след това за 1.75 часа се прибавя концентрирана сярна киселина (560 ml) и температурата се поддържа допълнително още 1.5 часа. Към разбъркваната студена вискозна смес на порции за 1.5 часа се прибавя калиев нитрат (71.5 g) и след това сместа се оставя да престои 18 часа. Разтворът се излива в лед (2 kg) и получената охладена смес се довежда до pH 12 чрез прибавяне на 40% разтвор на натриев хидроксид. Маслообразната смес се екстрахира с етилацетат (2 x 2L) и смесените органични екстракти се измиват с вода (3L), изсушават се (Na_2SO_4) и се концентрират до остатък, който се разбърква с диетилетер (700 ml), давайки съединението, посочено в заглавието

(D1), под формата на жълто твърдо вещество, температура на топене 84-87°C (95 g, 70%). MH^+ 238.

Описание 2

4-трет-Бутоксикарбонил-1-(2-метокси-5-нитрофенил)пиперазин (D2)

Към разбъркван хомогенен разтвор на 1-(2-метокси-5-нитрофенил)пиперазин (D1) (99.2 g) в тетрахидрофуран (1.1L) и вода (1.1L) за 0.5 часа се прибавя разтвор на ди-трет-бутилдикарбонат (91.3 g) в тетрахидрофуран (300 ml). Тогава на порции за 0.5 часа се прибавя калиев карбонат (60.7 g) и сместа се разбърква при температура на околната среда в продължение на 18 часа. Концентрира се за отстраняване на органичния разтворител и получената смес се екстрахира с дихлорометан (2 x 1L). Смесените органични фази се измиват с вода (1L), изсушават се (Na_2SO_4) и се концентрират до остатък, който се разбърква с диетилетер (500 ml) и хексан (750 ml), давайки съединението, посочено в заглавието (D2), под формата на жълто твърдо вещество, температура на топене 136-7°C (125 g, 89%). MH^+ 338.

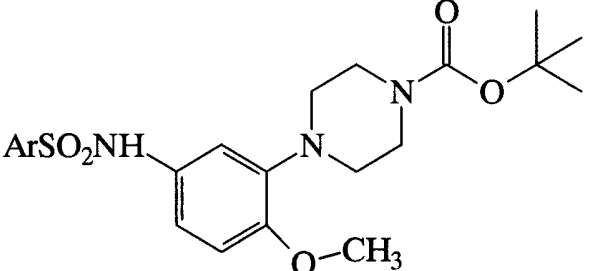
Описание 3

4-трет-Бутоксикарбонил-1-(5-амино-2-метоксифенил)пиперазин (D3)

Гъста каша от 10% паладий върху въглен (10 g) в разтвор на 4-трет-бутоксикарбонил-1-(2-метокси-5-нитрофенил)пиперазин (D2) (124.5 g) в етанол (3.5 L) и вода (50 ml) се разбърква с водород при температура на околната среда и атмосферно налягане в продължение на 18 часа. Реакционната смес се филтрува и филтратът се концентрира, което дава съединението, посочено в заглавието (D3), под формата на каучукоподобно вещество (112 g, 99%). MH^+ 308.

Описание 4-14**Обобщено получаване на N-[4-метокси-3-(4-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)фенил] арилсулфонамиди (D4-D14)**

Разтвор на 4-трет-бутоксикарбонил-1-(5-амино-2-метокси-фенил)пиперазин (D3) (15.6 mmol), диизопропиламин (15.6 mmol) и съответният арилсулфонилхлорид (15.6 mmol) в дихлорометан (100 ml) се разбърква при стайна температура в продължение на 18 часа. Сместа се концентрира и остатъкът се хроматографира върху силикагел, елуиран градиентно с дихлорометан/метанол, давайки следните чисти продукти, посочени в заглавието.

	MS(MH ⁺)
2-Хлоро-4-флуоро-N-[4-метокси-3-(4-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)фенил]бензенсулфонамид (D4)	*
3-Бromo-N-[4-метокси-3-(4-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)фенил]бензенсулфонамид(D5)	*
3-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)фенил]бензенсулфонамид(D6)	*
4-Бromo-5-хлоротиофен-2-сулфонова киселина [4-метокси-3-(4-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)фенил]амид (D7)	*
2,5-Дихлоротиофен-3-сулфонова киселина [4-метокси-3-(4-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)фенил]амид (D8)	*

4-Бромо-N-[4-метокси-3-(4-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)фенил]бензенсуфонамид (D9)	526/528
5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-метокси-3-(4-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)фенил]амид (D10)	552/554
5-Хлоро-2-метилбензо[b]тиофен-3-сулфонова киселина [4-метокси-3-(4-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)фенил]амид (D11)	552/554
Бензофуран-2-сулфонова киселина [4-метокси-3-(4-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)фенил]амид (D12)	488
1-Метил-1H-индол-2-сулфонова киселина [4-метокси-3-(4-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)фенил]амид (D13)	501
5-Хлоронафтален-2-сулфонова киселина [4-метокси-3-(4-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)фенил]-амид (D14)	*

*Междинно съединение, използвано в суров вид без изолиране

Описание 10

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина (4-метокси-3-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)фенил)амид (D10)

Пиридин (60 ml) се прибавя към разбъркван разтвор на 4-трет-бутоксикарбонил-1-(5-амино-2-метоксифенил)пиперазин (D3) (112 g) в дихлорометан (1L) при температура на околната среда под аргон. Към този разтвор за 0.75 часа се прибавя разтвор на 5-хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонилхлорид (102.5 g) в дихлорометан (2.1L) и моравият разтвор се разбърква в продължение на 18 часа. Тогава сместа се измива с 1M разтвор на солна киселина (3L) и вода (3L), изсушава се (Na_2SO_4), и се концентрира до пяна, която се разбърква с ацетон (800 ml) и вода (800 ml), като дава съединението,

посочено в заглавието (D10), под формата на червено-кафяво твърдо вещество, температура на топене 100-103°C (194.9 g, 97%). MH^+ 552/554.

Описание 15

1-(2-Метокси-5-нитрофенил)-4-трихлороацетилпиперазин (D15)

Разтвор на 5-нитро-1-(2-метоксифенил)пиперазин (D1) (44 g) в дихлорометан (300 ml) се прибавя за 0.25 часа към разбъркван разтвор на трихлороацетилхлорид (32 ml) в дихлорометан (200 ml). След 3 часа реакционната смес се концентрира и остатъкът се прекристализира в хлороформ, като дава съединението, посочено в заглавието (D15), под формата на жълто твърдо вещество (43 g, 61%). Получено MH^+ 382/384.

Описание 16

1-(5-Амино-2-метоксифенил)-4-трихлороацетилпиперазин(D16)

Разтвор на калаен хлорид дихидрат (27 g) в концентрирана HCl (60 ml) се прибавя бавно към разбърквана суспензия от 1-(2-метокси-5-нитрофенил)-4-трихлороацетилпиперазин (D15) (15 g) в концентрирана HCl/етанол (1:2, 120 ml). След 24 часа сместа се филтрува, разрежда се с дихлорометан (600 ml) и се алкализира с разтвор на Na_2CO_3 . Слоевете се разделят, органичната фаза се изсушава, концентрира се до 1/3 от обема и се подкислява с 1M етерен разтвор на HCl, като дава съединението, посочено в заглавието (D16), под формата на зелено твърдо вещество (2.5 g, 15%). Получено MH^+ 352.

Описание 17

Циклопропил-[4-(2-метокси-5-нитрофенил)-пиперазин-1-ил]метанон (D17)

Към разтвор на 1-(2-метокси-5-нитрофенил)-пиперазин (500 mg, 2.1 mmol) в дихлорометан (50 ml) при 0°C под аргон се прибавя

триетиламин (0.59 ml, 4.2 mmol) и циклопропан карбонилхлорид (2.1 mmol). Разбъркването продължава още 12 часа. Реакционната смес се концентрира във вакуум и се разделя между наситен воден разтвор на NaHCO_3 и дихлорометан. Органичният слой се изсушава върху натриев сулфат и се концентрират във вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието (D17), с 90% добив. Получено MH^+ 306.

Описание 18

[4-(2-Метокси-5-нитрофенил)-пиперазин-1-ил] фенил метанон (D18)

Съединението, посочено в заглавието, се получава с 85% добив като се прилага метода, описан в D17 с използване на бензоилхлорид. Получено MH^+ 342.

Описание 19

[4-(5-Амино-2-метокси-фенил)-пиперазин-1-ил]циклопропил метанон (D19)

Разтвор на циклопропил-[4-(2-метокси-5-нитрофенил)-пиперазин-1-ил]метанона (D17) (1.8 mmol) в етанол се хидрогенира върху 10% катализатор паладий върху въглен в продължение на 2 часа при стайна температура, като дава съединението, посочено в заглавието с 91% добив. Получено MH^+ 276.

Описание 20

[4-(5-Амино-2-метокси-фенил)-пиперазин-1-ил] фенил метанон (D20)

Съединението, посочено в заглавието, се получава с 95% добив като се прилага метода, описан в D19. Получено MH^+ 312

Описание 21

3-(4-Циклопропилметил-пиперазин-1-ил)-4-метокси-фениламин (D21)

Към разтвор на [4-(5-амино-2-метокси-фенил)-пиперазин-1-ил] циклопропил метанон (D19) (1.6 mmol) в сух THF (10 ml) под аргон се прибавя LiAlH_4 (240 mg, 6.4 mmol). Получената смес се загрева до температурата на кипене в продължение на 12 часа и се охлажда преди да се изгаси с вода (0.25 ml), 10% воден разтвор на NaOH (0.25 ml) и накрая вода (0.75 ml). Филтруването през целит и концентрирането във вакуум дават съединението, посочено в заглавието (D21), със 75% добив. Получено MH^+ 262.

Описание 22**3-(4-Бензил-пиперазин-1-ил)-4-метокси-фениламин (D22)**

Съединението, посочено в заглавието, се получава с 76% добив като се прилага метода, описан в D21. Получено MH^+ 298.

Описание 23**Метансулфонова киселина 1-метилпиролидин-3-ил естер (D23)**

Към разтвор на 1-метил-пиролидин-3-ол (2.0 g, 20 mmol) и триетиламин (3ml, 22 mmol) в дихлорометан (25 ml) при 0°C под аргон се прибавя метансулфонилхлорид (2.4 g, 21 mmol). Разбъркването продължава при 0°C до стайна температура в продължение на 1 час преди разделянето между наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и дихлорометан. Органичната фаза се изсушава върху натриев сулфат и се концентрира във вакуум, давайки суровия мезилат (3.6 g), който се използва директно в следващия етап.

Описание 24**3-(2-Метокси-5-нитро-фенокси)-1-метил-пиролидин (D24)**

Разтвор на 2-метокси-5-нитро фенол (5.1 g, 30 mmol) в DMF (10 ml) се прибавя към натриев хидрид (1.6 g, 66 mmol) под аргон. След 1 час се добавя разтвор на суровия мезилат (D23, 3.6 g, 20 mmol) в DMF (10 ml) и реакционната смес се затопля до 50°C в продължение на 48 часа. Реакционната смес се охлажда, гаси се с вода и се концентрира във вакуум преди разделянето ѝ между наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и дихлорометан. Органичната фаза се изсушава върху натриев сулфат и се концентрира във вакуум. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силикагел, давайки съединението, посочено в заглавието (D24). Получено MH^+ 253.

Описание 25

4-Метокси-3-(1-метил-пиролидин-3-илокси)фенилатмте (D25)

Разтвор на 3-(2-метокси-5-нитро-фенокси)-1-метил-пиролидин (3.0 g, 0.12 mmol) в етанол (50 ml) се хидрогенира върху 10% катализатор паладий върху въглен в продължение на 2 часа като дава съединението, посочено в заглавието (D25). Получено MH^+ 223.

Описание 26

1-(4-Бромо-3-нитрофенил)-4-метилпиперазин (D26)

Разтвор на 1-метил-4-(3-нитрофенил)пиперазин (EP 0533267A) (1.0g, 4.5 mmol) в ледена оцетна киселина (25 ml) се третира с бром (0.23 ml; 1 еквивалент). Реакционната смес се разбърква при 75° една нощ, след което се охлажда филтрува и жълтото лепливо твърдо вещество се разделя между калиев карбонат (воден) и 2% метанол в дихлорометан. Органичната фаза се изсушава (Na_2SO_4) и изпарява при понижено налягане, при което остава съединението, посочено в заглавието (D26), под формата на вискозно оранжево масло (928 mg, 68%) MH^+ = 300/302.

Описание 27**2-Бромо-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фениламин (D27)**

Суспензия от железен прах (1.77 g, 31.6 mmol) в наситен воден разтвор на амониев хлорид (140 ml) при 100°C, се третира на капки с разтвор на 1-(4-бромо-3-нитрофенил)-4-метилпиперазин (D26) (3.54 g, 11.8 mmol) в метанол (70 ml). Сместа се загрява при кипене в продължение на още 1 час, след което се охлажда и се разделя между вода и 3% метанол в дихлорометан. Органичната фаза се изсушава (Na_2SO_4) и изпарява при понижено налягане, давайки суровия продукт. Последният се пречиства чрез хроматография върху силикагел, елуиран с метанол и дихлорометан, при което се получава съединението, посочено в заглавието (D27), под формата на бяло твърдо вещество (2.18 g, 68%) $\text{MH}^+ = 270/272$.

Описание 28**2-Метокси-6-метилфениламин (D28)**

Разтвор на 1-метокси-3-метил-2-нитробензен (15.04 g, 0.09 mol) в етанол (250 ml) се хидрогенира върху 10% паладий върху въглен (4 g) при атмосферно налягане и стайна температура в продължение на 18 часа. Катализаторът се отстранява чрез филтруване и филтратът се изпарява при понижено налягане, при което остава съединението, посочено в заглавието (D28), под формата на кехлибарено масло, което изкрystalизира при престояване (11.18 g, 91%). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.75-6.65 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (br s, 2H), 2.19 (s, 3H).

Описание 29**1-(2-Метокси-6-метилфенил)-4-метилпиперазин (D29)**

Смес от 2-метокси-6-метилфениламин (D28) (3.62 g, 26.4 mmol), мехлоретамин хидрохлорид (12.7 g, 66 mmol) и калиев карбонат (15 g) в хлоробензен (90 ml) се загрява при кипене под аргон

в продължение на 20 часа. Сместа се охлажда и филтрува и филтратът се изпарява при понижено налягане, при което остава съединението, посочено в заглавието (D29), под формата на червено масло, което бавно изкрystalизира при престояване (5.4 g, 93%) $MH^+ = 221$.

Описание 30

1-(6-Метокси-2-метил-3-нитрофенил)-4-метилпиперазин (D30)

Разтвор на 1-(2-метокси-6-метилфенил)-4-метилпиперазин (D29) (6.2 g, 28 mmol) в концентрирана сярна киселина (50 ml) се третира на порции с калиев нитрат (3.3 g, 33 mmol) за 5 минути, като температурата се поддържа 25-30°C. Сместа се разбърква една нощ при стайна температура, след което се прибавя лед и се алкализира с 40% разтвор на натриев хидроксид. Сместа се екстрахира с дихлорометан и органичната фаза се изсушава (Na_2SO_4) и изпарява при понижено налягане давайки суровото съединение. Пречистването чрез хроматография върху силикагел, елуиран с метанол и дихлорометан дава съединението, посочено в заглавието (D30), (4.56 g, 61%) $MH^+ = 266$.

Описание 31

2-[3-Метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-6-нитрофенил] етанол (D31)

Смес от 1-(6-метокси-2-метил-3-нитрофенил)-4-метилпиперазин (D30) (360 mg, 1.36 mmol), сух диметилсулфоксид (3 ml), параформалдехид (82 mg, 2.72 mmol) и калиев трет-бутоксид (52 mg, 0.46 mmol) се загрява при 70-75°C в продължение на 30 часа. След охлаждане сместа се разделя между вода и етилацетат. Органичната фаза се изсушава (Na_2SO_4), изпарява се при понижено налягане и се пречиства чрез хроматография върху силикагел, елуиран с метанол и дихлорометан, давайки съединението, посочено в

заглавието (D31), под формата на жълто твърдо вещество (152 mg, 38%) $MH^+ = 296$.

Описание 32

2-[6-Амино-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил] етанол (D32)

Съединението, посочено в заглавието (D32), се получава от 2-[3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-6-нитрофенил]етанол (D31) (142 mg, 0.48 mmol) по метода от Описание 28, под формата на бистро масло, което изкрystalизира при престояване (94 mg, 74%) $MH^+ = 266$.

Описание 33

4-Метокси-2-метил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фениламин (D33)

Съединението, посочено в заглавието (D33), се получава от 1-(6-метокси-2-метил-3-нитрофенил)-4-метилпиперазин (D30) (150 mg, 0.56 mmol) по метода от Описание 28 под формата на жълто-кафяв прах (78 mg, 59%) $MH^+ = 236$.

Описание 34

1-(2-Метокси-4-нитрофенил)-4-метилпиперазин (D34)

Смес от N-метилпиперазин (216 mg, 2.15 mmol), 2-бромо-5-нитроанизол (1 g, 4.3 mmol), калиев карбонат (447 mg, 3.23 mmol), мед (I) бромид (86.6 mg, 0.30 mmol) в пиридин (0.5 ml) и толуен (2 ml) се загрява една нощ при 100°C. След охлаждане сместа се разделя между вода и етер и водната фаза се екстрахира с етилацетат. Смесените органични фази се изсушават (Na_2SO_4) и изпаряват при понижено налягане, давайки суровия продукт. Последният се пречиства чрез хроматография върху силикагел, елуиран с метанол и дихлорометан, давайки съединението, посочено в заглавието (D34), под формата на жълто-кафяво масло (80 mg, 15%) $MH^+ = 252$.

Описание 35**3-Метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фениламин (D35)**

Съединението, посочено в заглавието (D35), се получава от 1-(2-метокси-4-нитрофенил)-4-метилпиперазин (D34) (80 mg, 0.319 mmol), като се използва метода от Описание 28 (50 mg, 71%) $MH^+ = 222$.

Описание 36**4-(2-Метокси-5-нитрофенил)пиридин (D36)**

Разбърквана смес от 2-бромо-4-нитроанизол (7.6 g, 32.7 mmol), 4-пиридинборна киселина (4.07 g, 33 mmol) и разпращен натриев карбонат (13.8 g, 5 еквивалента) в 1:1 1,2-диметоксиетан: вода (1,360 ml) се обезвъздушава в продължение на 0.5 часа чрез пропускане на струя от аргон. Прибавя се тетракистрифенилфосфин паладий (0) (1.35 g) и сместа се охлажда, разтворителите се изпаряват при понижено налягане до около половината обем и водният остатък се подкислява с 5N солна киселина и се измива с етилацетат. Киселинната фаза се алкализира с твърд калиев карбонат и се екстрахира с етилацетат, органичната фаза се изсушава (Na_2SO_4) и изпарява при понижено налягане, давайки съединението, посочено в заглавието (D36), под формата на бледожълто твърдо вещество (3.4 g, 45%). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.7 (d, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.29-8.25 (m, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 3.96 (s, 3H).

Описание 37**4-(2-Метокси-5-нитрофенил)-1-метил-1,2,3,6-тетрахидропиридин (D37)**

Разтвор на 4-(2-метокси-5-нитрофенил)пиридин (D36) (3.4 g, 14.8 mmol) в ацетон (150 ml) се третира с излишък от йодометан (5 ml) и сместа се разбърква една нощ при стайна температура. Утаената кватернерна сол се отфилтрува, измива се с ацетон и се

изсушава, като се получава 5.02 g. Те се разтварят в 1:1 етанол:вода (230 ml) и се третира на порции при стайна температура под аргон с натриев борохидрид (1.23 g, 32.4 mmol). Сместа се разбърква в продължение на 1 час при стайна температура, прибавя се калиев карбонат (10 g) и органичният слой се отделя от водната фаза, която се екстрахира с етилацетат. Органичните фази се смесват, изсушава се (Na_2SO_4) и се изпаряват при понижено налягане, давайки съединението, посочено в заглавието (D37), под формата на оранжево масло, което бавно изкрystalизира (3.05 g, 91%). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.15 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 5.9-5.84 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.7-2.61 (m, 2H), 2.6-2.5 (m, 2H), 2.4 (s, 3H).

Описание 38

4-Метокси-3-(1-метилпиперидин-1-ил)фениламин(D38)

Разтвор на 4-(2-метокси-5-нитрофенил)-1-метил-1,2,3,6-тетрахидропиридин (D37) (1.0 g, 4 mmol) в етанол (50 ml) и ледена оцетна киселина (5 ml) се хидрогенира върху 10% палاديум върху въглен при 50°C и 50 psi в продължение на 4 дни. Катализаторът се отстранява чрез филтруване, филтратът се изпарява при понижено налягане и остатъкът се разделя между калиев карбонат (воден разтвор) и дихлорометан. Органичната фаза се изсушава (Na_2SO_4) и се изпарява при понижено налягане, давайки съединението, посочено в заглавието (D38), под формата на кафяво масло, което изкрystalизира бързо до бледо жълто-кафяв прах (760 mg, 86%). $\text{MH}^+ = 221$.

Описание 39

4-Метокси-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрахидропиридин-4-ил)фениламин хидрохлорид (D39)

Разтвор на 4-(2-метокси-5-нитрофенил)-1-метил-1,2,3,6-тетрахидропиридин (D37) (570 mg, 2 mmol) в етанол (35 ml) се затопля до 60°C и се третира на капки с разтвор на калаен хлорид (2 g) в концентрирана солна киселина (4 ml). Сместа се загрява в продължение на 2 часа след добавянето и се оставя да се охлади. Утайката се отфилтрува и се измива с етанол, давайки съединението, посочено в заглавието (D39), под формата на бледо жълт прах (580 mg, 99%). $MH^+ = 219$.

Обща схема на получаване на арил-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-ил)-бензенсулфонамид хидрохлориди върху твърда фаза

Описание 40

Получаване на 1-(2-метокси-5-нитрофенил)пиперазин-4-ил, присъединен към смола Merrifield

Разтвор на 1-(2-метокси-5-нитрофенил)пиперазин (9.7 g) в N-метилпиролидин-2-он (NMP) (150 ml) се загрява с хлорометилполистирен-дивинилбензенова смола (Merrifield, 150-300 меша) при 60°C в продължение на 24 часа под аргон. Смолата след това се филтрува, измива се (NMP; дихлорометан/метанол, градиент) и се изсушава, давайки съединението, посочено в заглавието (6.9 g), което се използва направо в Описание 41.

Описание 41

Получаване на 1-(5-амино-2-метоксифенил)пиперазин-4-ил присъединен към смола Merrifield

Разтвор на калаен хлорид дихидрат (9 g) в N,N-диметилформамид (DMF) (120 ml) се разбърква в продължение на 72 часа при стайна температура под аргон със смолата от Описание 40 (6.9 g). Смолата се филтрува, измива се (DMF; дихлорометан/метанол, градиент) и се изсушава, давайки съединението, посочено в заглавието (6.6 g), което се използва направо в Описание 42.

Описание 42

Обща схема на получаване на арил-N-(4-метокси-3-(4-полимерилпиперазин-1-ил)бензенсулфонамид, присъединен към смола Merrifield

Разтвор на арилсулфонилхлорид (0.4 mmol) и диизопропилетиламин (1 mmol) в дихлорометан (3 ml) се разбърква в продължение на 24 часа при стайна температура със смолата (0.1 mmol) от Описание 41. Смолата след това се филтрува, измива се (дихлорометан; дихлорометан/метанол, градиент; метанол), давайки съединението, посочено в заглавието, което се използва направо в Примери 133-137.

Описание 43

(S)-1-Метил-2-(2-метокси-5-нитрофенокси)пиролидин (D43)

Разтвор на 2-метокси-5-нитрофенол (5.58 g; 0.033 mol), (S)-1-метил-2-хидроксиметилпиролидин (3.45 g; 0.03 mol) и трифенилфосфин (8.65 g; 0.033 mol) в сух THF (80 ml) се охлажда до 5° и се третира 15 минути с диметил азодикарбоксилат (DEAD) (5.2 ml; 0.033 mol). Реакционната смес се оставя да престои при стайна температура в продължение на 16 часа, след което се изпарява във вакуум и се разделя между 5% NaOH (воден разтвор)/Et₂O. Органичната фаза се отделя и се екстрахира с 10% HCl (воден разтвор). Водният екстракт се измива с Et₂O, алкализира се с 40% NaOH (воден разтвор) и се екстрахира с Et₂O. Органичните екстракти се измиват с H₂O, изсушават се над Na₂SO₄ и се изпаряват във вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието (D43) (6.79 g; 85%) $MH^+ = 267$.

Описание 44

(S)-1-Метил-2-(2-метокси-5-аминофенокси)пиролидин (D44)

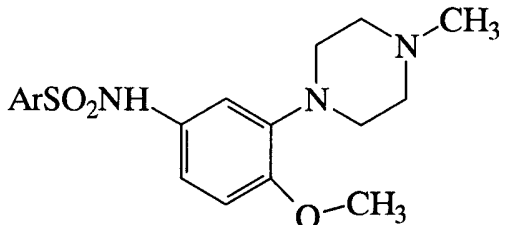
Разтвор на (S)-1-метил-2-(2-метокси-5-нитрофенокси)-пиролидин (D43) (6.79 g; 0.0255 mol) в етанол (200 ml) се хидрогенира в присъствието на катализатор 5% Pd/C (0.5g прибавени под формата на водна каша) при атмосферно налягане и стайна температура в продължение на 16 часа. Катализаторът се отстранява чрез филтруване през кизелгур и филтратът се изпарява във вакуум, давайки съединението, посочено в заглавието (D44) (5.64 g; 93%) $MH^+ = 237$.

Пример 1

N-[4-Метокси-3-(4-метил-1-пиперазинил)фенил]тиофен-2-илсуфонамид

Разтвор на тиофен-2-сулфонилхлорид (82 mg; 0.45 mmol) в ацетон (2 ml) се прибавя към разтвор на 4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)анилин (100 mg; 0.45 mmol) в ацетон (2 ml) и сместа отстоява една нощ при стайна температура. Полученото кристално твърдо вещество се отфилтрува и се измива с ацетон и след това с диетилетер, като дава съединението, посочено в заглавието под формата на хидрохлоридна сол. (153 mg; 84%). MS: $m/z = 368$.

Следващите съединения са получени по подобен начин.

	MS (MH ⁺)
4-Бромо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]бензенсуфонамид (E2)	441
N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-тиофенсуфонамид (E3)	368

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-5-(пиридин-2-ил)-2-тиофенсулфонамид (E4)	445
2,5-Дихлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-тиофенсулфонамид (E5)	436/438
4-Бромо-5-хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-тиофенсулфонамид (E6)	482
N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид (E7)	362
3-Бромо-5-хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-тиофенсулфонамид (E8)	480/482
N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензилсулфонамид (E9)	376
2-Бромо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]бензенсулфонамид (E10)	440/442
3-Бромо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]бензенсулфонамид (E11)	440/442
3-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-4-метил-бензенсулфонамид (E12)	410
N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-транс-стиренсулфонамид (E13)	388
3,4-Дихлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]бензенсулфонамид (E14)	430
3,5-Дихлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]бензенсулфонамид (E15)	430/432
N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил][2,1,3]бензотиадиазол-4-сулфонамид (E16)	420
5-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-	466

25.06.99

ил)фенил]-3-метил-2-бензотиофенсулфонамид (E17)	
N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-метил-5-нитробензенсулфонамид (E18)	421
N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-трифлуорометилбензенсулфонамид (E19)	430
N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-трифлуорометилбензенсулфонамид (E20)	430
2,5-Диметокси-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]бензенсулфонамид (E21)	422
4-Флуоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]бензенсулфонамид (E22)	380
4-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]бензенсулфонамид (E23)	396
4-Йодо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]бензенсулфонамид (E24)	488
4-Етил-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]бензенсулфонамид (E25)	390
4-трет-Бутил-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]бензенсулфонамид (E26)	418
4-Изопропил-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]бензенсулфонамид (E27)	404
4-трет-Амил-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]бензенсулфонамид (E28)	432
N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-4-трифлуорометокси-бензенсулфонамид (E29)	446
4-н-бутокси-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]бензенсулфонамид (E30)	434

25.06.99

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-4-метилбензенсулфонамид (E31)	376
5-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]-2-тиофенсулфонамид (E32)	402
N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-нафталенсулфонамид (E33)	412
N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-нафталенсулфонамид (E34)	412
5-(Диметиламино)-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-нафталенсулфонамид (E35)	455
4-Бромо-N-[7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил]бензенсулфонамид (E36)	452/454
4-Метокси-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]бензенсулфонамид (E37)	392
4-н-Бутил-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]бензенсулфонамид (E38)	418
4-Амино-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]бензенсулфонамид (E39)	377
2-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]бензенсулфонамид (E40)	396
3-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]бензенсулфонамид (E41)	396
2,3,4-Трихлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]бензенсулфонамид (E42)	464/466
4-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]-2,5-диметил-бензенсулфонамид (E43)	424

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-метилбензенсульфонамид (E44)	376
2,5-Дибромо-3,6-дифлуоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]бензенсульфонамид (E45)	556
N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2,3,5,6-тетраметил-бензенсульфонамид (E46)	418
5-Хлоро-2-метокси-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]бензенсульфонамид (E47)	426
3-Флуоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]бензенсульфонамид (E48)	380
3,4-Дифлуоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]бензенсульфонамид (E49)	398
4-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]-3-нитро-бензенсульфонамид (E50)	441
3-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]-2-метил-бензенсульфонамид (E51)	410
N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-8-хинолинсульфонамид (E52)	413
N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-4-фенилбензенсульфонамид (E53)	438
3,4-Диметокси-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсульфонамид (E54)	374
N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3,5-диметил-4-изоксазолсульфонамид (E55)	381
4-Бромо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]бензенсульфонамид (E56)	454/456

2,3-Дихлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]-бензенсулфонамид (E57)	430
5-Йодо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]-2- метил-бензенсулфонамид (E58)	502
3-Йодо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]бензенсулфонамид (E59)	488
3-Йодо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-фенил]-4-метил-бензенсулфонамид (E60)	502
5-Хлоронафтален-2-сулфонова киселина [4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид (E61)	446
5-Хлоронафтален-1-сулфонова киселина [4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид (E62)	446
4-Хлоронафтален-1-сулфонова киселина [4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид (E63)	446
7-Хлоронафтален-1-сулфонова киселина [4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид (E64)	446
5-Хлоро-2-метилбензо[b]тиофен-3-сулфонова киселина [4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид (E65)	466
Бензофуран-2-сулфонова киселина [4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид (E66)	402
1-Метил-1H-индол-2-сулфонова киселина [4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид (E67)	415
2,3-Дихлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]бензенсулфонамид (E 138)	430/432

Получаване на арил-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензен сулфонамиди

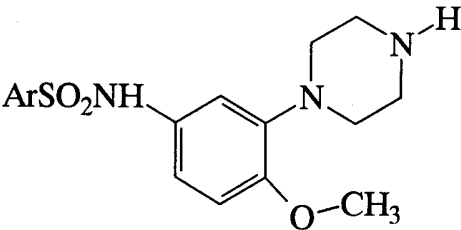
Тези съединения са получени с използване на един от трите общи метода, както е описано по-долу.

Общ метод 1

Примери 68-75 са получени по следния общ метод от съответните N-метилпиперазинови аналози:

Разтвор на 1-хлороетилхлороформат (1.7 mmol) и подходящия N-[4-метокси-3-(4-метил-1-пиперазинил)фенил]-арилсулфонамид (0.34 mmol) в 1,2-дихлороетан (4 ml) се загрява при кипене в продължение на 0.75 часа, охлажда се, разрежда се с диизопропилетиламин (1.7 mmol) и се загрява при температурата на кипене още 2.5 часа. Разтворът се концентрира до сух остатък, който отново се разтваря в метанол, загрява се 1 час при кипене и след това се разбърква при стайна температура в продължение на 24 часа. Сместа се концентрира, и остатъкът се разделя между етилацетат и воден разтвор на натриев бикарбонат.

Органичният слой се изсушава, концентрира се до сух остатък и се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел с използване на градиент на разтворителите метанол/дихлорометан. Хидрохлоридната сол на съединението се получава чрез разтваряне на пречистения продукт от хроматографията в ацетон/дихлорометан и подкисляване с етерна HCl.

	MS (MH ⁺)
5-Пиридин-2-илтиофен-2-сулфонова киселина(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид (E68)	431

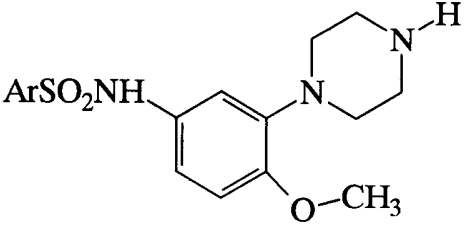
N-(4-Метокси-3-пиперазин-1-илфенил)-3-трифлуорометилбензенсулфонамид (E69)	416
3-Йодо-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид (E70)	474
3,5-Диметилизоксазол-4-сулфонова киселина(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид (E71)	367
3,5-Дихлоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид (E72)	416/418
2,5-Дибромо-3,6-дифлуоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид (E73)	542
Нафтален-1-сулфонова киселина(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид (E74)	398
2-Бромо-5-хлоротиофен-2-сулфонова киселина(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид (E75)	466/468

Общ метод 2

Примери 76-86 са получени по следния общ метод от съответното N-Вос производно (D4-D14):

Разбъркван разтвор на подходящото N-Вос производно (D4-D14) (10.3 mmol) в метанол (100 ml) и 1M етерна HCl (51.6 ml) се загрява при 60°C в продължение на 1.5 часа. Сместа след това се филтрува и концентрира и остатъкът се разбърква с ацетон, при което се получават следните съединения под формата на хидрохлоридни соли.

25.06.99

	MS(MH ⁺)
2-Хлоро-4-флуоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид (E76)	400/402
3-Бромо-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид (E77)	426/428
3-Хлоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид (E78)	382/384
5-Хлоронафтален-2-сулфонова киселина(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)амид (E79)	432/434
4-Бромо-5-хлоротиофен-2-сулфонова киселина(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид (E80)	466/468
2,5-Дихлоротиофен-3-сулфонова киселина(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид (E81)	422/424
4-Бромо-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид (E82)	426
5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид (E83)	452
5-Хлоро-2-метилбензо[b]тиофен-3-сулфонова киселина(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид (E84)	452
1-Метил-1H-индол-2-сулфонова киселина(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид (E85)	401
Бензофуран-2-сулфонова киселина(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид (E86)	388

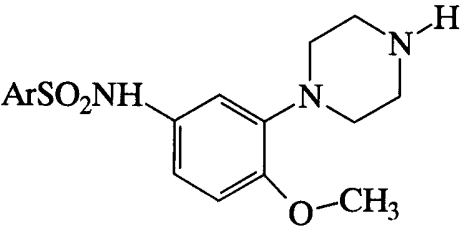
Пример 83**5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)амид хидрохлорид (E83)**

Разбърквана суспензия от 5-хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина (4-метокси-3-(4-трет-бутоксикарбонил-пиперазин-1-ил)фениламид (D10) (193 g) в тетрахидрофуран (820 ml) и концентрирана солна киселина (180 ml) се загрява при температурата на кипене в продължение на 1.75 часа, за което време се получава разтвор. Разтворът се концентрира и остатъкът се разтваря в горещ етанол (600 ml). При охлаждане се утаява твърда фаза, която се филтрува и прекристализира (етанол/вода 1:1) давайки съединението, посочено в заглавието (E83) под формата на бяло твърдо вещество, температура на топене 276-280°C (разлагане) (142 g, 83%). δ_H (250 MHz, D6-DMSO) 2.29 (3H, s), 2.90 (4H, br s), 3.01 (4H, br s), 3.55 (3H, s), 6.54-6.71 (3H, m), 7.42 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 9.03 (2H, br s), 10.3 (1H, br s). MH^+ 452.

Общ метод 3

Примери 87-94 са получени по следния общ метод:

Разтвор на подходящия арилсулфонилхлорид (0.47 mmol) и анилинът от D16 (0.47 mmol) в дихлорометан (4 ml) и пиридин (2.4 mmol) се разбърква в продължение на 18 часа при стайна температура. Сместа се измива с 1М водна HCl и след това с вода. Слоевете се разделят и към органичния слой се прибавя 4.4М водна КОН (1.4 mmol) при интензивно разбъркване в продължение на 18 часа. Тогава към хетерогенната смес се прибавя равен обем 10% фосфатен буфер. Слоевете отново се разделят и органичната фаза се изсушава и разрежда с 1М етерна HCl, което дава хидрохлоридните соли на следните съединения под формата на утайка.

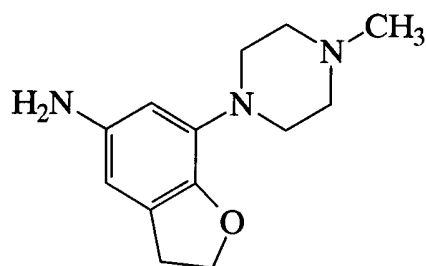
	MS(MH ⁺)
Нафтаден-2-сулфонова киселина(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)амид (E87)	398
5-Хлоронафтаден-1-сулфонова киселина(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)амид (E88)	432/434
4-Хлоро-2,5-диметил-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид (E89)	410/412
3,4-Дихлоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид (E90)	416/418
3-Хлоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)-4-метил-бензенсулфонамид (E91)	396/398
2-Трифлуорометил-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид (E92)	416
4-Йодо-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид (E93)	474
4-трет-Бутил-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид (E94)	404

Примери 95-108

Следващото дихидробензофураново производно

25.08.99

45



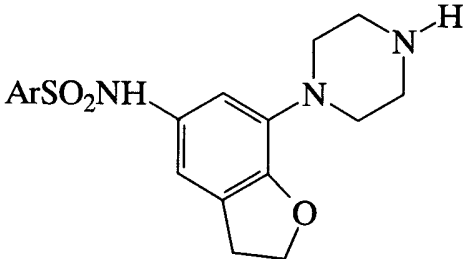
се получава както е описано преди това в WO 95/11243 (Glaxo) и се присъединява с подходящите арилсулфонилхлориди по начина, описан в Пример 1, като се получават следните съединения:

	MS(MH ⁺)
Нафтаден-1-сулфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]-амид (E95)	424
Тиофен-2-сулфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]амид (E96)	380
5-Хлоротиофен-2-сулфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]-амид (E97)	414/416
5-Пиридин-2-илтиофен-2-сулфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]-амид (E98)	457
2,5-Дихлоротиофен-3-сулфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]-амид (E99)	448/450

4-Бромо-5-хлоротиофен-2-сулфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]-амид (E100)	492/494
3-Бромо-5-хлоротиофен-2-сулфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]-амид (E101)	492/494
4-Хлоро-2,5-диметил-N-[7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]бензенсулфонамид (E102)	436
5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]амид (E103)	478
Нафтаден-2-сулфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]-амид (E104)	424
3-Бромо-N-[7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]бензенсулфонамид (E105)	452/454
3,5-Дихлоро-N-[7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]бензенсулфонамид (E106)	442/444
4-трет-Бутил-N-[7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]бензенсулфонамид (E107)	430
2,5-Дибромо-3,6-дифлуоро-N-[7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]бензенсулфонамид (E108)	568

Примери 109-110

Следните съединения са получени от съответните N-метил аналози по общия метод, описан за примери 68-75:

	MS(MH ⁺)
2,5-Дибромо-3,6-дифлуоро-N-(7-пиперазин-1-ил-2,3-дихидробензофуран-5-ил)бензенсулфонамид (E109)	554
4-Хлоро-2,5-диметил-N-(7-пиперазин-1-ил-2,3-дихидробензофуран-5-ил)бензенсулфонамид (E110)	422

Пример 111**5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [3-(4-циклопропилметил-пиперазин-1-ил)-4-метокси-фенил]амид (E111)**

Към разтвор на 3-(4-бензил-пиперазин-1-ил)-4-метокси-фениламин (D22) (1 mmol) в ацетон (5 ml) се прибавя 5-хлоро-3-метилбензотиофен-2-сулфонил хлорид (1 mmol). Разбъркването продължава при стайна температура в продължение на 14 часа. Хидрохлоридната сол на сулфонамида се събира чрез филтруване, разпрашава се с диетилетер и се изсушава във вакуум при 42% добив. Получено MH⁺ 506/508.

Пример 112**5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [3-(4-бензил-пиперазин-1-ил)-4-метокси-фенил]амид (E112)**

Съединението, посочено в заглавието, се получава с 32% добив като се прилага метода, описан за E111. Получено MH⁺ 542/544

Пример 113**5-Хлоро-3-метил-бензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-хидрокси-3-(4-метил-пиперазин-1-ил)фенил]амид (E113)**

Към суспензия от боротрибромид диметилсулфиден комплекс (620 mg, 2 mmol) в 1,2 дихлорометан (30 ml) под аргон се прибавя 5-хлоро-3-метил-бензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-метокси-3-(4-метил-пиперазин-1-ил)фенил]амид (E17) (0.2 mmol). Реакционната смес се загрява до температурата на кипене в продължение на 12 часа, охлажда се, гаси се чрез прибавяне на вода (20 ml) и се разделя между наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и дихлорометан. Органичната фаза се изсушава върху натриев сулфат и се концентрира във вакуум. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като дава съединението, посочено в заглавието (E113). Получено MH^+ 452/454

Общ метод за получаване на съединенията от Примери 114-116

Разтвор на 5-хлоро-3-метил-бензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-хидрокси-3-(4-метил-пиперазин-1-ил)фенил]амид (E113) (100 mg, 0.22 mmol) и 18-Краун-6 (58 mg, 0.22 mmol) в DMF (0.5 ml) се прибавя към калиев хидрид (35% дисперсия в минерално масло, 50 mg, 0.44 mol) при стайна температура под аргон. След 10 минути се прибавя разтвор на алкилиращото средство (0.22 mmol) в DMF (0.3 ml) и разбъркването продължава още 12 часа. Реакционната смес се гаси с вода и след това се концентрира във вакуум преди разделянето ѝ между наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и дихлорометан. Органичната фаза се изсушава върху натриев сулфат и се концентрира във вакуум. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като дава следните алкилирани крайни съединения.

Пример 114

5-Хлоро-3-метил-бензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-бензилокси-3-(4-метил-пиперазин-1-ил)-фенил]-амид (E114)

Получава се с 22% добив като се използва бензилбромид. Получено MH^+ 542/544.

Пример 115

5-Хлоро-3-метил-бензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-етокси-3-(4-метил-пиперазин-1-ил)-фенил]-амид (E115)

Получава се с 28% добив като се прилага метода, описан по-горе с използване на етилйодид. Получено MH^+ 480/482.

Пример 116

5-Хлоро-3-метил-бензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-изопропокси-3-(4-метил-пиперазин-1-ил)фенил]амид (E116)

Получава се с 20% добив като се прилага метода, описан по-горе с използване на 2-йодопропан. Получено MH^+ 494/496.

Пример 117

5-Хлоро-3-метил-бензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-метокси-3-(1-метил-пиролугин-3-илокси)фенил]амид (E117)

Съединението, посочено в заглавието, се получава с 48% добив от D25 и 5-хлоро-3-метилбензотиофен-2-сулфонил хлорид, както е описано за E111. Получено MH^+ 467/469.

Пример 118

Нафтаден-2-сулфонова киселина [2-бромо-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид (E118)

Съединението, посочено в заглавието (E118), се получава от нафтаден-2-сулфонил хлорид (100 mg, 0.44 mmol) и 2-бромо-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фениламин (D27) (120 mg, 0.44 mmol), като се използва метода от Пример 1, (85 mg, 35%) $MH^+ = 460/462$.

Пример 119

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-хлоро-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид (E119).

Съединението, посочено в заглавието (E119), се получава от 4-хлоро-3-(4-метилпиперазин-1-ил)бензенамин (EP 0533267A, междинно съединение 42) (50 mg, 0.22 mmol) и 5-хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил хлорид (62 mg, 0.22 mmol), като се използва метода от Пример 1, (49 mg, 44%) $MH^+ = 470/472$.

Пример 120

Нафтаден-2-сулфонова киселина [4-бромо-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид (E120)

Съединението, посочено в заглавието (E120), се получава от 4-бромо-3-(4-метилпиперазин-1-ил)бензенамин (EP 0533267A, междинно съединение 61) (600 mg, 2.23 mmol) и нафтаден-2-сулфонил хлорид (504 mg, 2.23 mmol), като се използва метода от Пример 1, (939 mg, 92%) $MH^+ = 460/462$.

Пример 121

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [3-(2-диметиламиноетокси)-4-йодо-фенил]амид (E121).

Съединението, посочено в заглавието, се получава от 3-(2-диметиламиноетокси)-4-йодоанилин (W095/15954, Описание 50) (109 mg, 0.36 mmol) и 5-хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил хлорид (100 mg, 0.36 mmol), като се използва метода от Пример 1, (70 mg, 36%) $MH^+ = 551/553$.

Пример 122

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [1-(2-диметиламиноетил)-2,3-дихидро-1H-индол-6-ил]амид (E122)

Съединението, посочено в заглавието (E122) се получава от 1-(2-диметиламиноетил)-2,3-дихидро-1H-индол-6-иламин (W095/32967 Описание 4) (100 mg, 0.49 mmol) и 5-хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил хлорид (137 mg, 0.49 mmol), като се използва метода от Пример 1, (40 g, 18%) $MH^+ = 450/452$.

Пример 123**1-(5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидро-1H-индол (E123)**

Съединението, посочено в заглавието (E123) се получава от 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидро-1H-индол (получено от 3-нитроанилин, като се използва метода от W095/06637, междинно съединение 3) (39 mg, 0.18 mmol) и 5-хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил хлорид (50 mg; 0.18 mmol), като се използва метода от Пример 1, (75 mg, 84%) $MH^+ = 462/464$.

Пример 124**1-(5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил)-5-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидро-1H-индол (E124)**

Съединението, посочено в заглавието (E124), се получава от 5-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидро-1H-индол (W095/06637 междинно съединение 3) (99 mg, 0.4 mmol) и 5-хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил хлорид (113 mg, 0.4 mmol), като се използва метода от Пример 1, (194 mg, 92%) $MH^+ = 492/494$.

Пример 125**5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-метокси-2-метил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид (E125)**

Съединението, посочено в заглавието (E125), се получава от 4-метокси-2-метил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фениламин (D33) (58 mg, 0.247 mmol) и 5-хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил хлорид (70 mg, 0.247 mmol), като се използва метода от Пример 1, (103 mg, 81%). $MH^+ = 480/482$.

Пример 126**5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [2-(2-хидроксиетил)-4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид (E126)**

Съединението, посочено в заглавието (E126) се получава от 2-[6-амино-3-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]етанол (D32) (74 mg, 0.28 mmol) и 5-хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил хлорид (78 mg, 0.28 mmol), като се използва метода от Пример 1, (18 mg, 13%). $MH^+ = 510$.

Пример 127

1-(5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил)-5-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидро-1H-индол хидрохлорид (E127)

Смес от 5-хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [2-(2-хидроксиетил)-4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид (E126) (218 mg, 0.25 mmol) и трифенилфосфин (183 mg, 0.375 mmol) в сух THF (5 ml) под аргон, се третира с разтвор на диетил азодикарбоксилат (110 mg, 0.375 mmol) в сух THF (5 ml). Сместа се разбърква една нощ при стайна температура. Разтворителят се изпарява при понижено налягане и остатъкът се разделя между разрежена солна киселина и етилацетат. Киселият слой се алкализира с 40% натриев хидроксид и се реекстрахира с етилацетат. Органичната фаза се изсушава (Na_2SO_4) и изпарява при понижено налягане, давайки суровия продукт, който се пречиства чрез хроматография върху силикагел, елуиран с метанол и дихлорометан, като се образува хидрохлоридната сол (52 mg, 23%) $MH^+ = 492/494$.

Пример 128

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [3-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид (E128)

Разтвор на 3-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фениламин (D35) (50 mg, 0.23 mmol) и 5-хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил хлорид (64 mg, 0.23 mmol) в дихлорометан (2 ml) се остава да престои при стайна температура една нощ. Реакционната смес се разрежда с дихлорометан и се измива с калиев карбонат (воден разтвор), който

се реекстрахира с допълнително количество дихлорометан. Смесените органични фази се изсушават (Na_2SO_4) и изпаряват при понижено налягане, давайки суровия продукт, който се пречиства чрез хроматография върху силикагел, елуиран с метанол и дихлорометан. Това дава съединението, посочено в заглавието (E128), под формата на белезникаво твърдо вещество (36 mg, 34%) $\text{MH}^+ = 466$.

Пример 129

4-Бромо-N-[4-метокси-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрахидропиридин-4-ил)фенил]бензенсулфонамид (E129)

Съединението, посочено в заглавието (E129), се получава от 4-метокси-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрахидропиридин-4-ил)фениламин (свободна база на D39) (107 mg; 0.49 mmol) и 4-бромобензенсулфонилхлорид (125 mg, 0.49 mmol), като се използва метода от Пример 1, (179 mg, 77%) $\text{MH}^+ = 437/439$.

Пример 130

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-метокси-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрахидропиридин-4-ил)фенил]амид (E130)

Съединението, посочено в заглавието (E130), се получава от 4-метокси-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрахидропиридин-4-ил)фениламин (свободна база на D39) (100 mg, 0.46 mmol) и 5-хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил хлорид (129 mg, 0.46 mmol), като се използва метода от Пример 1, (177 mg, 77%). $\text{MH}^+ = 463/465$.

Пример 131

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-метокси-3-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил]амид (E131)

Съединението, посочено в заглавието, (E131) се получава от 4-метокси-3-(1-метилпиперидин-1-ил)фениламин (D38) (150 mg, 0.68 mmol) и 5-хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил хлорид (192 mg,

0.68 mmol), като се използва метода от Пример 1, (108 mg, 32%)
 $MH^+ = 465/467$.

Пример 132

Нафтаден-2-сулфонова киселина [3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-амид (E132)

Съединението, посочено в заглавието (E132), се получава от 3-(4-метилпиперазин-1-ил)бензенамин и нафтаден-2-сулфонил хлорид, съгласно метода от Пример 1, $MH^+ = 382$.

Получаване на арил-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-ил)-бензенсулфонамид хидрохлориди върху твърда фаза (Примери 133-137)

Смолата от Описание 42 се разбърква в продължение на 24 часа при стайна температура с разтвор на 1-хлороетилхлороформат (1.1 mmol) в дихлорометан (2 ml), след което се филтрува и се измива с дихлорометан. Филтратът се концентрира и остатъкът се разтваря отново в метанол (3 ml) и разтворът се загрява на обратен хладник в продължение на 5 часа. Разтворът след това се филтрува и се концентрира, давайки съединението, посочено в заглавието.

Следните съединения са получени според описаното по-горе:

Съединение	MH^+
2,3,4-Трихлоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-ил-фенил)бензенсулфонамид (E133)	450/452
2,3-Дихлоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-ил-фенил)бензенсулфонамид (E134)	416/418
3-Хлоро-2-метил-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-ил-фенил) бензенсулфонамид (E135)	396/398

4-Хлоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-ил-фенил)бензенсулфонамид (E136)	382/384
5-Бромо-тиофен-2-сулфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-ил-фенил)-амид (E137)	432/434

Пример 138

2,3-Дихлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид (E138) $MS(MH^+)$ 430/432 се получава съгласно общия метод от Пример 1.

Примери 139-141

Следните съединения са получени по аналогичен начин на този от Примери 68-75.

	$MS(MH^+)$
1-(5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил)-5-фенил-6-пиперазин-1-ил-2,3-дихидро-1 H-индол (E 139)	524/526
5-Хлоро-1-(5-хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил)-6-пиперазин-1-ил-2,3-дихидро-1 H-индол (E 140)	482/484
1-(5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил)-7-пиперазинил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин (E 141)	462/464

Пример 142

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-метил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид (E 142)

Съединението, посочено в заглавието (E142), се получава от 5-хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил хлорид и 4-метил-3-(4-

метилпиперазин-1-ил)бензенамин съгласно метода от Пример 1, $MH^+ = 448/450$.

Пример 143

(S)-5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-метокси-3-(1-метилпиролугин-2-илметокси)фенил]амид (E143)

Разтвор на (S)-1-метил-2-(2-метокси-5-аминофенокси)-пиролугин (D44) (0.22g ; $9.3 \times 10^{-4}\text{ mol}$) в DCM (10 ml), съдържащ DIPEA (0.162 ml ; $9.3 \times 10^{-4}\text{ mol}$) се третира на порции с 5-хлоро-3-метилбензен-2-сулфонил хлорид (0.262 ; $9.3 \times 10^{-4}\text{ mol}$). Разбърква се при стайна температура в продължение на 18 часа, след това се изпарява във вакуум и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху колона със силикагел Sep-Pak с 2% MeOH/DCM като елуент, което дава съединението, посочено в заглавието, под формата на бистро безцветно каучукоподобно вещество (0.14g ; 31%). Последното се превръща в хидрохлоридната сол с HCl в Et₂O (0.31 ml 1.0M разтвор) и разпрашаване, което дава съединението, посочено в заглавието (E143), като сол под формата на бяло кристално твърдо вещество (0.13 g) $MH^+ = 481/483$.

Метод за анализ на 5HT6 антагонистична активност:

Изпитваните съединения се разтварят в полиетиленгликол: диметилсулфоксид (1:1) при концентрация 1 или 10 mM и се разреждат до 0.1 mM, като се използва 5 mM трис-буфер (pH 7.7 температура 25°C). Разтварянето се подпомага от прибавяне на 0.02 ml 5M HCl плюс загряване до 40°C и поставяне в ултразвук до 10 минути. Правят се серийни разреждания на лекарството в същия буфер или с TECAN 5052, или с Biomek 2000 Workstation. Проби от изпитваните съединения (0.05 ml) се смесват с 0.05 ml от радио-лиганд [³H]-LSD, приготвен в инкубационен буфер, и 0.4 ml суспензия от препарата от промитите мембрани от HeLa_5HT6 клетки (получени от Dr. D. Sibley, NIH, Bethesda, виж източник 1)(Таблица

1), също в инкубационен буфер. Подробностите за условията, при които се прави инкубирането за всеки анализ, са дадени в Таблица 2. Инкубационният буфер е 50mM Trizma (Sigma, UK) pH 7.7, температура 25°C, 4 mM MgCl₂.

След инкубиране при 37°C смесите се филтруват, като се използва Packard Filtermate във формат Packard TopCount. Филтрите се измиват с 4 x 1ml аликвоти от леденостуден инкубационен буфер. Филтрите се изсушават и импрегнират с 0.04 ml Microscint 20 (Packard). IC₅₀ стойностите се определят по броя за минута при използване на четирипараметрова логаритмична крива в EXCEL (2). K_i стойностите се изчисляват, като се използва метода на Cheng и Prusoff (3). pIC₅₀ и pK_i са съответно отрицателния log 10 от моларната концентрация IC₅₀ и K_i.

Таблица 1. Детайли на методите, използвани за получаване на мембрани за анализите на свързване

И ресуспендиране, клетки/ml	Центрофугиране / ресуспендиране 1,2,3	Инкубиране преди крайното центрофугиране	Концентрация на протеин в съхраняваните аликвоти	Клетки /ml в съхраняваните аликвоти
7 x 10 ⁷	Да	20 min при 37°C	4 mg/ml	1.0 x 10 ⁸

Таблица 2. Обобщение на условията на анализа на рецепторно свързване

Протеин (µg/ проба)	радио-лиганд [³ H]-LSD (nM)	Специфична активност (Ci/ mmol)	Неспецифично определяне	Kd (nM)
40	2.0	83	Метупропран	3.1

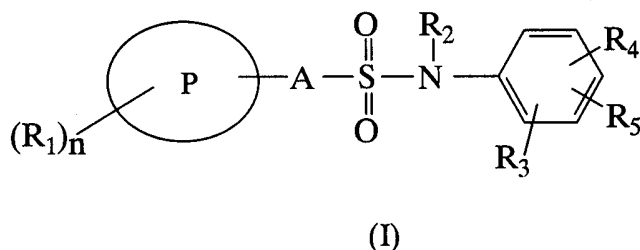
Източници

1. Monsma, F.J., Shen, Y., Ward, R.P., Hamblin, M.W., Sibley, D.R., 1993. Cloning и expression of a novel serotonin receptor с high affinity for tricyclic psychotropic drugs. (Клониране и експресия на нови серотонинови рецептори с голям афинитет към трициклични психотропни лекарства), *Mol. Pharmacol.*, **43**, 320-327.
2. Bowen, W.P., Jerman, J.C.. 1995, Nonlinear regression using spreadsheets (Нелинейна регресия, използваща *разгънати площи), *Trends in Pharmacol. Sci.*, **16**, 413-417.
3. Cheng, Y.C., Prusoff, W.H.. 197, Relationship between inhibition constant (K_i) и the concentration of inhibitor which causes 50% inhibition (IC_{50}) of an enzymatic reaction (Връзка между константата на инхибиране на (K_i) и концентрацията на инхибитора, предизвикващ 50% инхибиране (IC_{50}) ензимната реакция. *Biochem. Pharmacol.*, **92**, 881-894.

Всичките съединения от Примери 11, 15, 17, 61, 65, 70, 72, 77, 78, 79, 83, 84, 87 и 90 показват изключително добра селективна антагонистична активност към 5HT₆ рецептора със стойности на pK_i над 8.0 при клонирани човешки 5HT₆ рецептори.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ:

1. Съединение с формула (I) или негова сол:



където:

P е фенил, нафтил, бицикличен хетероциклически пръстен или е 5 до 7-членен хетероциклически пръстен, всеки от които съдържа 1 до 4 хетероатома, избрани от кислород, азот или сяра;

A е единична връзка, C₁₋₆алкиленова или C₁₋₆алкениленова група;

R₁ е халоген, C₁₋₆алкил, евентуално заместен с един или повече халогенни атома, C₃₋₆циклоалкил, СОС₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, ОСF₃, хидроксид, хидроксидC₁₋₆алкил, хидроксидC₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкоксиC₁₋₆алкокси, ацил, нитро, амино, алкиламино или диалкиламино, циано или R₁ е фенил, нафтил, бициклически хетероциклически пръстен или е а 5 до 7-членен хетероциклически пръстен, всеки от които съдържа 1 до 4 хетероатома, избрани от кислород, азот или сяра;

n е 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6:

R₂ е водород, C₁₋₆алкил или арилC₁₋₆алкил;

R₃ е групата R₅, или заедно с R₅ образува групата (CH₂)₂O или (CH₂)₃O, или R₃ е свързан с R₂, образувайки групата (CH₂)₂ или (CH₂)₃;

R₄ е -X(CH₂)_p-R₆, където X е единична връзка, CH₂, O, NH или N-C₁₋₆алкил и p е 0 до 6 и R₆ е евентуално заместен пиперазинов пръстен, или R₆ е NR₇R₈, където R₇ и R₈ независимо един от друг са водород, C₁₋₆алкил или арилC₁₋₆алкил; и

R_5 е водород, халоген, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, COC_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, хидроксид, хидроксид- C_{1-6} алкил, хидроксид- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкокси, ацил, нитро, трифлуорометил, циано или арил;

при условие, че когато група R_4 е $(CH_2)_p-NR_7R_8$ и A е единична връзка, P е различно от нафтил или хинолин.

2. Съединение съгласно претенция 1, в което P е фенил, тиафен, бензотиафен или нафтил.

3. Съединение съгласно претенция 1 или 2, в което R_1 е халоген или C_{1-6} алкил, евентуално заместен с един или повече халогенни атома.

4. Съединение съгласно всяка от претенции 1 до 3, в което R_2 е азот.

5. Съединение съгласно всяка от претенции 1 до 4, в което R_4 е пиперазинов пръстен, евентуално заместен с C_{1-6} алкил.

6. Съединение съгласно всяка от претенции 1 до 5, в което R_4 е незаместен пиперазинов пръстен.

7. Съединение съгласно всяка от претенции 1 до 6, в което R_5 е C_{1-6} алкокси.

8. Съединение съгласно всяка от претенции 1 до 7, в което R_5 е в пара-положение спрямо сулфонамидната връзка.

9. Съединение съгласно всяка от претенции 1 до 8, в което $P-A$ е 5-хлоро-3-метил-бензо[2]тиофен-2-ил.

10. Съединение съгласно претенция 1, което е:

4-Бромо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-тиофенсулфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-5-(пирогин-2-ил)-2-тиофенсулфонамид,
2,5-Дихлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-тиофенсулфонамид,
4-Бромо-5-хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-тиофенсулфонамид,
N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]бензенсулфонамид,
3-Бромо-5-хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-тиофенсулфонамид,
N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]бензилсулфонамид,
2-Бромо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,
3-Бромо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,
3-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-4-метил-бензенсулфонамид,
N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-транс-стиренсулфонамид,
3,4-Дихлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,
3,5-Дихлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,
N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-[2,1,3]бензотиадазол-4-сулфонамид,
5-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-метил-2-бензотиофенсулфонамид,
N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-метил-5-нитро-бензенсулфонамид,

25.06.99

62

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-трифлуорометил-бензенсулфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-трифлуорометил-бензенсулфонамид,

2,5-Диметокси-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

4-Флуоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

4-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

4-Йодо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

4-Етил-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

4-трет-Бутил-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

4-Изопропил-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

4-трет-Амил-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-4-трифлуорометокси-бензенсулфонамид,

4-н-Бутокси-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-4-метилбензенсулфонамид,

5-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-тиофенсульфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-нафталенсульфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-нафталенсульфонамид,

5-(Диметиламино)-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-нафталенсульфонамид,

4-Бромо-N-[7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-бензенсульфонамид,

4-Метокси-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсульфонамид,

4-п-Бутил-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсульфонамид,

4-Амино-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсульфонамид,

2-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсульфонамид,

3-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсульфонамид,

2,3,4-Трихлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсульфонамид,

4-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2,5-диметилбензенсульфонамид,

N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-метилбензенсульфонамид,

25.06.99

- 2,5-Дибромо-3,6-дифлуоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]бензенсульфонамид,
- N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2,3,5,6-тетраметил-бензенсульфонамид,
- 5-Хлоро-2-метокси-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсульфонамид,
- 3-Флуоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсульфонамид,
- 3,4-Дифлуоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсульфонамид,
- 4-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-нитро-бензенсульфонамид,
- 3-Хлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-метил-бензенсульфонамид,
- N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-8-хинолинсульфонамид,
- N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-4-фенилбензенсульфонамид,
- 3,4-Диметокси-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсульфонамид,
- N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3,5-диметил-4-изоксазолсульфонамид,
- 4-Бромо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсульфонамид,
- 2,3-Дихлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсульфонамид,
- 5-Йодо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-2-метил-бензенсульфонамид,

3-Йодо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсульфонамид,

3-Йодо-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-4-метил-бензенсульфонамид,

5-Хлоронафтален-2-сульфонова киселина [4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

5-Хлоронафтален-1-сульфонова киселина [4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

4-Хлоронафтален-1-сульфонова киселина [4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

7-Хлоронафтален-1-сульфонова киселина [4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

5-Хлоро-2-метилбензо[b]тиофен-3-сульфонова киселина [4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

Бензофуран-2-сульфонова киселина [4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

1-Метил-1 Н-индол-2-сульфонова киселина [4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

5-Пиридин-2-илтиофен-2-сульфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,

N-(4-Метокси-3-пиперазин-1-илфенил)-3-трифлуорометил-бензенсульфонамид,

3-Йодо-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсульфонамид,

3,5-Диметилизоксазол-4-сульфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,

3,5-Дихлоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсульфонамид,

25.06.99

2,5-Дибромо-3,6-дифлуоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид,

Нафтаден-1-сулфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,

2-Бромо-5-хлоротиофен-2-сулфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,

2-Хлоро-4-флуоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид,

3-Бромо-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид,

3-Хлоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид,

5-Хлоронафтаден-2-сулфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,

4-Бромо-5-хлоротиофен-2-сулфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,

2,5-Дихлоротиофен-3-сулфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,

4-Бромо-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид,

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,

5-Хлоро-2-метилбензо[b]тиофен-3-сулфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,

1-Метил-1Н-индол-2-сулфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,

Бензофуран-2-сулфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,

Нафтаден-2-сулфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,

- 5-Хлоронафтален-1-сульфонова киселина(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил) амид,
- 4-Хлоро-2,5-диметил-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)-бензенсулфонамид,
- 3,4-Дихлоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид,
- 3-Хлоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)-4-метил-бензенсулфонамид,
- 2-Трифлуорометил-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)-бензенсулфонамид,
- 4-Йодо-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)бензенсулфонамид,
- 4-трет-Бутил-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)-бензенсулфонамид,
- Нафтален-1-сульфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]амид,
- Тиофен-2-сульфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]амид,
- 5-Хлортиофен-2-сульфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]амид,
- 5-Пиридин-2-илтиофен-2-сульфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]амид,
- 2,5-Дихлортиофен-3-сульфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]амид,
- 4-Бромо-5-хлортиофен-2-сульфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]амид,
- 3-Бромо-5-хлортиофен-2-сульфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]амид,

4-Хлоро-2,5-диметил-N-[7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]бензенсулфонамид,

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]амид,

Нафтаден-2-сульфонова киселина [7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]амид,

3-Бромо-N-[7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]бензенсулфонамид,

3,5-Дихлоро-N-[7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]бензенсулфонамид,

4-трет-Бутил-N-[7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]бензенсулфонамид,

2,5-Дибромо-3,6-дифлуоро-N-[7-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидробензофуран-5-ил]бензенсулфонамид,

2,5-Дибромо-3,6-дифлуоро-N-(7-пиперазин-1-ил-2,3-дихидробензофуран-5-ил)бензенсулфонамид,

4-Хлоро-2,5-диметил-N-(7-пиперазин-1-ил-2,3-дихидробензофуран-5-ил)бензенсулфонамид,

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонова киселина [3-(4-циклопропилметилпиперазин-1-ил)-4-метокси-фенил]амид,

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонова киселина [3-(4-бензилпиперазин-1-ил)-4-метокси-фенил]амид,

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонова киселина [4-хидрокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

5-Хлоро-3-метил-бензо[b]тиофен-2-сульфонова киселина [4-бензилокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонова киселина [4-етокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

- 5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-изопропокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,
- 5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-метокси-3-(1-метилпиролугин-3-илокси)фенил]амид,
- Нафтаден-2-сулфонова киселина [2-бромо-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,
- 5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-хлоро-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,
- Нафтаден-2-сулфонова киселина [4-бромо-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,
- 5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [3-(2-диметиламиноетокси)-4-його-фенил]амид,
- 5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [1-(2-диметиламиноетил)-2,3-дихидро-1Н-индол-6-ил]амид,
- 1-(5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидро-1Н-индол,
- 1-(5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил)-5-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидро-1Н-индол,
- 5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-метокси-2-метил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,
- 5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [2-(2-хидроксиетил)-4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,
- 1-(5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил)-5-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дихидро-1Н-индол хидрохлорид,
- 5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [3-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,
- 4-Бромо-N-[4-метокси-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрахидропирогин-4-ил)фенил]бензенсулфонамид,

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-метокси-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрахидропирогидин-4-ил)фенил]амид,

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-метокси-3-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил]амид,

Нафтаден-2-сулфонова киселина [3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

2,3,4-Трихлоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-ил-фенил)-бензенсулфонамид,

2,3-Дихлоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-ил-фенил)бензенсулфонамид,

3-Хлоро-2-метил-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-ил-фенил)-бензенсулфонамид,

4-Хлоро-N-(4-метокси-3-пиперазин-1-ил-фенил)бензенсулфонамид,

5-Бромо-тиофен-2-сулфонова киселина(4-метокси-3-пиперазин-1-ил-фенил)амид,

2,3-Дихлоро-N-[4-метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-бензенсулфонамид,

1-(5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил)-5-фенил-6-пиперазин-1-ил-2,3-дихидро-1Н-индол,

5-Хлоро-1-(5-хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил)-6-пиперазин-1-ил-2,3-дихидро-1Н-индол,

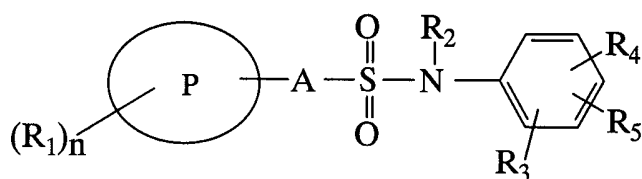
1-(5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил)-7-пиперазин-1-ил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин,

5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-метил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амид,

(S)-5-Хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [4-метокси-3-(1-метилпиролонин-2-илметокси)фенил]амид,

и техните фармацевтично приемливи соли.

11. Съединение съгласно всяка от претенции 1 до 9, което е 5-хлоро-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина (4-метокси-3-пиперазин-1-илфенил)амид хидрохлорид.
12. Съединение съгласно всяка от претенции 1 до 11 за използване в терапията.
13. Съединение съгласно всяка от претенции 1 до 11 за използване в терапията, при което лечебната активност се осъществява чрез антагонизъм към 5HT₆ рецепторите.
14. Съединение съгласно всяка от претенции 1 до 11 за използване при лечението на шизофрения, болест на Alzheimer и/или депресия.
15. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединение съгласно всяка от претенции 1 до 11 и фармацевтично приемлив носител или помощна добавка.
16. Метод за получаването на съединение с формула (I) или неговa сол:



(I)

където:

P е фенил, нафтил, бицикличен хетероциклически пръстен или е 5 до 7-членен хетероциклически пръстен, всеки от които съдържа 1 до 4 хетероатома, избрани от кислород, азот или сяра;

A е единична връзка, C₁₋₆алкиленова или C₁₋₆алкиленова група;

R₁ е халоген, C₁₋₆алкил, евентуално заместен с един или повече халогенни атома, C₃₋₆циклоалкил, СОС₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, ОCF₃, хидрокси, хидроксиC₁₋₆алкил, хидроксиC₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкоксиC₁₋₆-

алкокси, ацил, нитро, амино, алкиламино или диалкиламино, циано или R_1 е фенил, нафтил, бицикличен хетероцикличен пръстен или е 5 до 7-членен хетероцикличен пръстен, всеки от които съдържа 1 до 4 хетероатома, избрани от кислород, азот или сяра;

n е 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6:

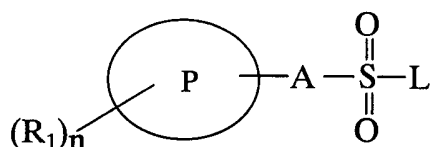
R_2 е водород, C_{1-6} алкил или арил C_{1-6} алкил;

R_3 е групата R_5 , или заедно с R_5 образува групата $(CH_2)_2O$ или $(CH_2)_3O$, или R_3 е свързан с R_2 , образувайки групата $(CH_2)_2$ или $(CH_2)_3$;

R_4 е $-X(CH_2)_p-R_6$, където X е единична връзка, CH_2 , O , NH или $N-C_{1-6}$ алкил и p е 0 до 6 и R_6 е евентуално заместен 5- до 7-членен хетероцикличен пръстен, съдържащ 1 до 3 хетероатома, избрани от азот, сяра или кислород, или R_6 е NR_7R_8 , където R_7 и R_8 независимо един от друг са водород, C_{1-6} алкил или арил C_{1-6} алкил; и

R_5 е водород, халоген, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, $CO-C_{1-6}$ алкил, C_{1-6} алкокси, хидроксид, хидроксид C_{1-6} алкил, хидроксид C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкокси, ацил, нитро, трифлуорометил, циано или арил,

характеризира се с това, че се състои в присъединяване на съединение с формула (II):

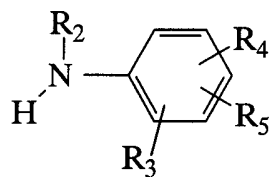


(II)

в която R_1 , n , P , и A са според дефинираното във формула (I) или техните защитени производни и L е отцепваща се група, със съединение с формула (III):

25.06.99

73



(III)

в която R_2 , R_3 , R_4 и R_5 са според дефинираното във формула (I) или техните защитени производни и след това евентуално:

- отстраняване на всякакви защитни групи,
- образуване на фармацевтично приемлива сол.