



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 09 779 T2 2006.11.16

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 445 252 B1

(51) Int Cl.⁸: C07D 209/14 (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 09 779.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/ES02/00518

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 785 439.7

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2003/042175

(86) PCT-Anmeldetag: 08.11.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 22.05.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 11.08.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 08.03.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 16.11.2006

(30) Unionspriorität:

200102517 14.11.2001 ES

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR

(73) Patentinhaber:

Laboratorios DEL Dr. Esteve, S.A., Barcelona, ES

(72) Erfinder:

MERCE-VIDAL, Ramon, 08041 Barcelona, ES;
ANDALUZ-MATARO, Blas, 08041 Barcelona, ES;
FRIGOLA-CONSTANSA, Jordi, 08041 Barcelona,
ES

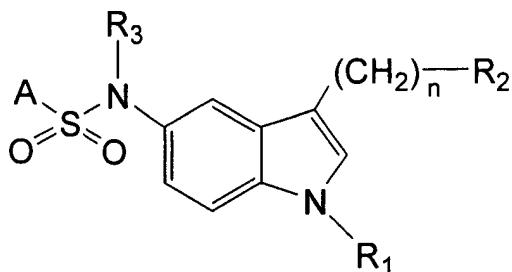
(54) Bezeichnung: SULFONAMIDDERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS MEDIAMENTE

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**Gebiet der Erfindung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Sulfonamid-Derivate mit der allgemeinen Formel (I) sowie ihre physiologisch annehmbaren Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung als Medikamente im Menschen und/oder zur veterinärmedizinischen Therapie, und sie enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.



(I)

[0002] Die neuen Verbindungen, die Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, können in der pharmazeutischen Industrie als Zwischenprodukte und zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

Hintergrund der Erfindung

[0003] Die Überfamilie von Serotonin-Rezeptoren (5-HT) schließt 7 Klassen ein (5-HT₁-5-HT₇), die 14 humane Unterklassen einschließen [D. Hoyer et al., *Neuropharmacology* 1997, 36, 419]. Der 5-HT₆-Rezeptor ist der durch molekulares Klonieren sowohl in Ratten [F.J. Monsma et al., *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, 320; M. Ruat et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, 193, 268] als auch in Menschen [R. Kohen et al., *J. Neurochem.* 1996, 66, 47] zuletzt identifizierte Serotonin-Rezeptor. Verbindungen mit 5-HT₆-Rezeptor-antagonistischer Aktivität sind nützlich zur Behandlung verschiedener Störungen des zentralen Nervensystems und des gastrointestinale Trakts, wie Reizkolon. Verbindungen mit 5-HT₆-Rezeptor-antagonistischer Aktivität sind nützlich zur Behandlung von Angstgefühl, Depression und kognitiven Gedächtnisstörungen [M. Yoshioka et al., *Ann. NY Acad. Sci.*, 1998, 861, 244; A. Bourson et al., *Br. J. Pharmacol.*, 1998, 125, 1562; D.C. Rogers et al., *Br. J. Pharmacol. Suppl.*, 1999, 127, 22P; A. Bourson et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, 274, 173; A.J. Sleight et al., *Behav. Brain Res.*, 1996, 73, 245; T.A. Branchek et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2000, 90, 319; C. Routledge et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 130, 1606]. Es wurde gezeigt, daß typische und atypische Psychopharmaka zur Behandlung von Schizophrenie eine hohe Affinität für 5-HT₆-Rezeptoren aufweisen [B.L. Roth et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 268, 1403; C.E. Glatt et al., *Mol. Med.*, 1995, 1, 398; F.J. Mosma et al., *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, 320; T. Shinkai et al., *Am J. Med. Genet.*, 1999, 88, 120]. Verbindungen mit 5-HT₆-Rezeptor-antagonistischer Aktivität sind nützlich zur Behandlung von infantiler Hyperkinesie (ADHD, Aufmerksamkeitsdefiztsyndrom mit Hyperaktivität) [W.D. Hirst et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 130, 1597; C. Gerard et al., *Brain Research*, 1997, 746, 207; M.R. Pranzatelli, *Drugs of Today*, 1997, 33, 379]. Die Patentanmeldung WO 01/32646 beschreibt Sulfonamide, abgeleitet aus aromatischen oder heteroaromatischen Bicyclen mit jeweils 6 Mitgliedern, mit 5-HT₆-Rezeptor-antagonistischer Aktivität. Die Patentanmeldung EP 0733628 beschreibt Sulfonamide, abgeleitet aus Indol, mit einer 6-HT_{1F}-Rezeptor-antagonistischen Aktivität, die nützlich zur Behandlung von Migräne sind. Im allgemeinen weist die Untersuchung der wissenschaftlichen Literatur und Patenten darauf hin, daß geringfügige strukturelle Änderungen zu agonistischen oder antagonistischen Verbindungen verschiedener Rezeptoren von Serotonin führen, die nützlich zur Behandlung verschiedener Krankheiten sind, abhängig vom Rezeptor für den sie eine Affinität zeigen.

[0004] Die EP-A-0733628 und WO-A-9846570 offenbaren strukturell verwandte 5-HT-Antagonisten.

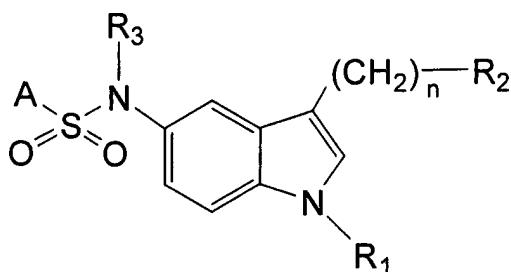
[0005] Die FR-A-1601070 und EP-A-0747353 offenbaren strukturell verwandte Verbindungen.

[0006] Nach Laboruntersuchungen haben es die Erfinder erreicht, neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zu synthetisieren, die interessante biologische Eigenschaften zeigen, die sie besonders nützlich zur Verwendung in der menschlichen und/oder tiermedizinischen Therapie machen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0007] Die vorliegende Erfindung stellt neue Verbindungen mit Serotonin 5-HT₆-Rezeptor-antagonistischer Aktivität bereit, die nützlich sind zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention oder Behandlung verschiedener Störungen des zentralen Nervensystems, und insbesondere Angstgefühl, Depression, kognitiver Gedächtnisstörung und seniler Demenz oder anderer Demenzprozesse, bei denen ein vorherrschendes Wahrnehmungsdefizit vorhanden ist, Psychose, infantiler Hyperkinesie (ADHD, Aufmerksamkeitsdefizientssyndrom mit Hyperaktivität) und anderer Störungen, die durch den Serotonin 5-HT₆-Rezeptor in Säugern einschließlich dem Menschen vermittelt werden.

[0008] Die Verbindungen, die Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, weisen die allgemeine Formel (I) auf:



(I)

worin

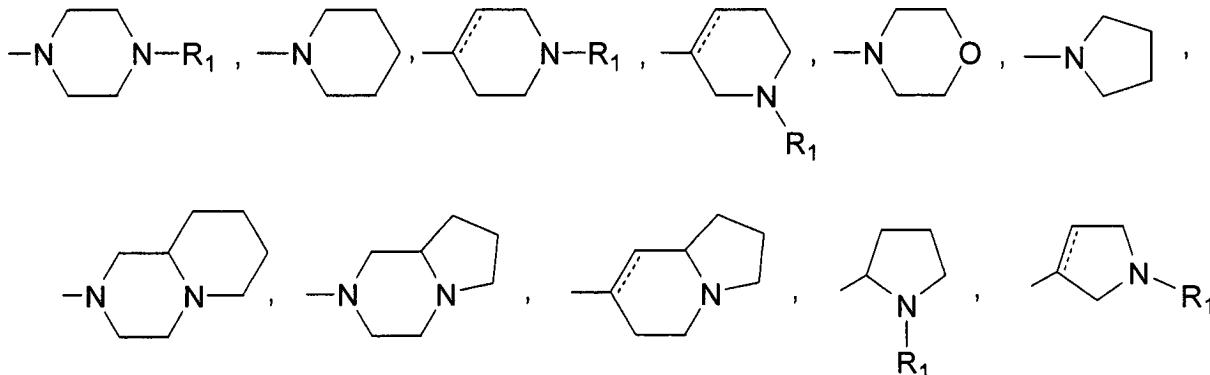
A einen Substituenten darstellt, der ausgewählt ist aus:

- einem heteroaromatischen Ring mit 5 oder 6 Mitgliedern enthaltend 1 oder 2 Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, ggf. substituiert durch 1 oder 2 Halogenatome, durch ein C₁₋₄-Alkyradikal oder durch ein Phenylradikal oder ein Heteroarylradikal mit 5 oder 6 Mitgliedern enthaltend 1 oder 2 Atome aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel;

- einem bicyclischen heteroaromatischen Ring enthaltend 1 bis 3 Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, ggf. substituiert durch 1 oder 2 Halogenatome oder durch ein C₁₋₄-Alkyradikal;

R₁ Wasserstoff, ein C₁₋₄-Alkyradikal oder ein Benzylradikal darstellt;

n 0, 1, 2, 3 oder 4 darstellt;

R_z darstellt: -NR₄R₅ oder eine Gruppe der Formel:

worin die gestrichelte Linie eine optionale chemische Bindung darstellt;

R₃, R₄ und R₅ unabhängig Wasserstoff oder ein C₁₋₄-Alkyl darstellen;

oder:

eines seiner physiologisch annehmbaren Salze.

[0009] Der Ausdruck C₁₋₄-Alkyl stellt eine lineare oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette dar, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome einschließt, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek-Butyl und tert-Butyl.

[0010] Verbindungen, die Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, die obiger Formel entsprechen, können ausgewählt werden aus:

[1] N-[3-(2-Diethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonamid,

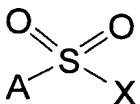
- [6] N-[3-(2-Diethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-5-chlorthiophen-2-sulfonamid,
- [7] N-[3-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamid,
- [9] N-[3-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-6-chlorimidazo[2,1-b]thiazol-5-sulfonamid,
- [10] N-[3-(1-Methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamid,
- [11] N-[3-(1-Methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamid-Hydrochlorid,
- [14] N-[3-(1-Methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl]-5-chlorthiophen-2-sulfonamid,
- [16] N-[3-(1-Methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl]chinolin-8-sulfonamid,
- [19] N-[3-(4-Methylpiperazin-1-yl)methyl-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamid,
- [20] N-[3-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-5-(2-pyridyl)-thiophen-2-sulfonamid,
- [21] N-[3-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-2,1,3-benzothiadiazol-4-sulfonamid,
- [22] N-[3-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-chinolin-8-sulfonamid,
- [27] N-[3-[2-(Morpholin-4-yl)ethyl]-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamid,
- [30] N-[3-Dimethylaminomethyl-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamid,
- [32] N-[3-(2-Dipropylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamid,
- [33] N-[3-(2-Dibutylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamid,
- [38] N-[3-(Octahydroindolizin-7-yl)-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamid,
- [39] N-[3-(2-Diethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-6-chlorimidazo[2,1-b]thiazol-5-sulfonamid,
- [43] N-[3-(3-Diethylaminopropyl)-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamid,
- [44] N-[3-[2-(Pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamid,
- [50] N-[3-[2-(Morpholin-4-yl)ethyl]-1H-indol-5-yl]-chinolin-8-sulfonamid.

[0011] Die vorliegende Erfindung betrifft auch physiologisch annehmbare Salze der Verbindungen mit der allgemeinen Formel (I), insbesondere die Additionssalze von Mineralsäuren wie Salz-, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Schwefel-, Salpetersäuren und von organischen Säuren wie Zitronen-, Malein-, Fumar-, Weinsäuren und ihren Derivaten, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Camphersulfonsäure usw.

[0012] Die neuen Derivate der allgemeinen Formel (I), worin R₁, R₂, R₃, R₄, n und A die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, können gemäß folgender Verfahren hergestellt werden.

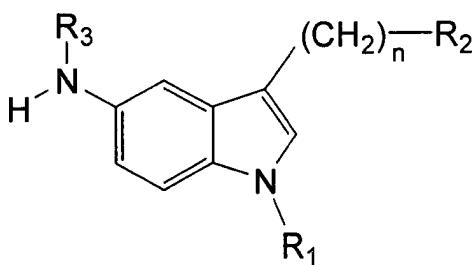
Verfahren A

[0013] Durch Umsetzen einer Verbindung mit der allgemeinen Formel (II) oder eines ihrer geeignet geschützten Derivate



(II)

worin A die oben in der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt und X eine geeignete Abgangsgruppe einschließlich eines Halogenatoms, insbesondere Chlor ist;
mit einem 5-Aminoindol der allgemeinen Formel (III), oder eines seiner geeignet geschützten Derivate;



(III)

worin n, R₁, R₂ und R₃ die oben in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzen;
zum Erhalt des entsprechenden Sulfonamids, und ggf. Entfernen der Schutzgruppen und/oder Bilden eines pharmakologisch annehmbaren Salzes.

[0014] Die Reaktion zwischen den Verbindungen mit der allgemeinen Formel (II) und (III) wird in der Gegenwart eines organischen Lösungsmittels wie einem Alkylether, insbesondere Diethylether oder einem Cycloalkylether, insbesondere Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem halogenierten organischen Kohlenwasserstoff, insbesondere Methylenchlorid oder Chloroform, einem Alkohol, insbesondere Methanol oder Ethanol, einem aprotischen dipolaren Lösungsmittel, insbesondere Acetonitril, Pyridin oder Dimethylformamid oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel durchgeführt.

[0015] Die Reaktion wird vorzugsweise in der Gegenwart einer geeigneten anorganischen Base wie Hydroxiden und Carbonaten von Alkalimetallen oder in der Gegenwart einer organischen Base, insbesondere Triethylamin oder Pyridin durchgeführt.

[0016] Die am meisten geeignete Reaktionstemperatur liegt im Bereich von 0°C bis Raumtemperatur, und die Reaktionszeit ist zwischen 5 Minuten und 24 Stunden.

[0017] Das resultierende Sulfonamid kann isoliert werden durch Verdampfen des Lösungsmittels, Zugabe von Wasser und schließlich Einstellen des pHs, so daß es als Feststoff erhalten wird, der durch Filtration isoliert werden kann; oder es kann mit einem Lösungsmittel, das mit Wasser nicht mischbar ist, wie Chloroform, extrahiert und durch Chromatographie oder Umkristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel gereinigt werden.

[0018] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind kommerziell erhältlich oder können gemäß Standardverfahren oder durch Verfahren, die zu den in der Literatur [E.E. Gilbert, Synthesis, 1969, 1, 3] beschriebenen analog sind hergestellt werden, und die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) können gemäß Standardverfahren oder durch Verfahren, die zu den in der Literatur [J.E. Macor, R. Post und K. Ryan, Synt. Comm., 1993, 23, 1, 65-72; J. Guillaume, C. Dumont, J. Laurent und N. Nédélec, Eur. J. Med. Chem., 1987, 22, 33-43; M.L. Saccarello, R. Stadl, Synthesis, 1979, 727] beschriebenen analog sind, hergestellt werden.

Verfahren B

[0019] Die Erfindungen mit der allgemeinen Formel (I), worin R_1 , R_2 , R_4 , n und A die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen und R_3 C_{1-4} -Alkyl darstellt, können hergestellt werden durch Alkylieren einer Verbindung mit der allgemeinen Formel (I), worin R_1 , R_2 , R_4 , n und A die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen und R_3 ein Wasserstoffatom darstellt, mit einem Alkylhalogenid oder einem Dialkylsulfat.

[0020] Die Reaktion wird vorzugsweise durchgeführt in der Gegenwart einer geeigneten Base wie Hydroxiden und Carbonaten von Alkalimetallen, Metallhydriden, Alkoxiden wie Natriummethoxid oder Kalium-tert-butoxid, organometallischen Verbindungen wie Butyllithium oder tert-Butyllithium, in der Gegenwart eines organischen Lösungsmittels wie einem Alkylether, insbesondere Diethylether oder einem Cycloalkylether, insbesondere Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem Kohlenwasserstoff, insbesondere Toluol, einem Alkohol, insbesondere Methanol oder Ethanol, einem aprotischen dipolaren Lösungsmittel, insbesondere Acetonitril, Pyridin oder Dimethylformamid, oder irgendeinem anderen geeigneten Lösungsmittel. Die am meisten geeigneten Temperaturen sind zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, und Reaktionszeiten sind zwischen 1 und 24 Stunden.

[0021] Das resultierende Sulfonamid kann isoliert werden durch Einengen des Filtrats bei reduziertem Druck, Zugabe von Wasser und gegebenenfalls Einstellen des pHs, so daß es als Feststoff erhalten wird, der durch Filtration isoliert werden kann, oder es kann extrahiert werden mit einem Lösungsmittel, das mit Wasser nicht mischbar ist, wie Chloroform und gereinigt werden durch Chromatographie oder Umkristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel.

Verfahren C

[0022] Durch Kondensation einer Verbindung mit der allgemeinen Formel (I) worin R_1 , R_3 und A die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, $n=0$ und R_2 ein Wasserstoffatom darstellt mit einem geeignet substituierten 4-Piperidon wird die entsprechende Verbindung mit der allgemeinen Formel (I) erhalten, worin R_1 , R_3 und A die oben angegebenen Bedeutung aufweisen, $n=0$ und R_2 ein geeignet substituiertes 1,2,3,6-Tetrahydropyridin-4-yl-Radikal darstellt.

[0023] Die Reaktion kann sowohl in einem sauren als auch einem basischen Medium, in einem geeigneten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 25 und 150°C stattfinden.

[0024] Geeignete basische Bedingungen schießen anorganische Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid oder organische Basen wie Pyrrolidin oder Triethylamin in Lösungsmitteln wie Methanol oder Ethanol ein. Bevorzugt sind Lösungen von Natriummethoxid in Methanol beim Rückfluß. Die Reaktionszeiten bewegen sich im Bereich von 1 bis 98 Stunden.

[0025] Geeignete saure Bedingungen schließen Salzsäure in Ethanol oder Trifluoressigsäure in Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C und Reaktionszeiten im Bereich von 1 bis 48 Stunden ein.

[0026] Das resultierende Sulfonamid kann isoliert werden durch Verdünnen in Wasser, gegebenenfalls Einstellen des pHs zum Erhalt als Feststoff, der isoliert werden kann durch Filtration; oder es kann mit einem Lösungsmittel, das mit Wasser nicht mischbar ist, extrahiert werden, wie Chloroform und gereinigt durch Chromatographie oder durch Umkristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel.

[0027] Die Verbindungen mit der allgemeinen Formel (I), worin R₁, R₃ und A die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, n=0 und R₂ ein Wasserstoffatom darstellt, können gemäß Verfahren A aus einem 5-Aminoindol hergestellt werden.

Verfahren D

[0028] Die Verbindungen mit der allgemeinen Formel (I), worin R₁, R₃ und A die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, n=0 und R₂ ein geeignetes 4-Piperidinyl-Radikal darstellt, können hergestellt werden durch Reduzieren einer Verbindungen mit der allgemeinen Formel (I), worin R₁, R₃ und A die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, n=0 und R₂ ein geeignetes substituiertes 1,2,3,6-Tetrahydropyridin-4-yl-Radikal darstellt, hergestellt gemäß Verfahren C.

[0029] Filtration findet statt mit der Hilfe eines metallischen Katalysators wie Palladium, Platin oder Rhodium auf einem Träger wie Kohlenstoff, Aluminiumoxid oder Bariumsulfat, vorzugsweise Palladium auf Kohlenstoff, mit einem anfänglichen Wasserstoffdruck zwischen 1 und 10 Atmosphären, vorzugsweise zwischen 2 und 5 Atmosphären in einem Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol. Die Reaktionszeit bewegt sich im Bereich von 1 Stunde bis 3 Tagen.

[0030] Das resultierende Sulfonamid kann isoliert werden durch Filtrieren des Katalysators und Einengen des Filtrats bei reduziertem Druck. Das zurückgewonnene Produkt kann als solches verwendet werden oder es kann durch Chromatographie oder Umkristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel gereinigt werden.

Verfahren E

[0031] Die pharmakologisch annehmbaren Salze von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können herkömmlich hergestellt werden durch Reaktion mit einer Mineralsäure wie Salz-, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Schwefel-, Salpetersäuren oder mit organischen Säuren wie Zitronen-, Malein-, Fumar-, Weinsäuren oder ihren Derivaten, p-Toluolsulfösäure, Methansulfösäure, usw. in einem geeigneten Lösungsmittel in Methanol, Ethanol, Ethylether, Ethylacetat, Acetonitril oder Aceton und erhalten mit den üblichen Ausfällungs- oder Kristallisierungsverfahren der entsprechenden Salze.

[0032] Während jeder der oben beschriebenen Synthesesequenzen oder bei der Herstellung der verwendeten Sintone kann es notwendig und/oder wünschenswert sein, empfindliche oder reaktive Gruppen in manchen der verwendeten Molekülen zu schützen. Dies kann durchgeführt werden durch übliche Schutzgruppen wie den in der Literatur beschriebenen [Protective groups in Organic Chemistry, Hrsg. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991]. Die Schutzgruppen können in einem geeigneten späteren Schritt durch bekannte Verfahren entfernt werden.

[0033] Die Erfindung stellt pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die zusätzlich zu einem annehmbaren pharmazeutischen Exzipienten mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines ihrer physiologisch annehmbaren Salze umfaßt. Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) und ihrer physiologisch annehmbaren Salze bei der Herstellung eines Medikaments mit Serotonin 5-HT₆-Rezeptor-antagonistischer Aktivität, das nützlich ist zur Prävention oder Behandlung verschiedener Störungen des zentralen Nervensystems und insbesondere Angstzustände, Depression, kognitive Gedächtnisstörungen und senile Demenzprozesse und andere Demenzen, worin ein Wahrnehmungseffekt vorherrschend ist, Psychose, infantile Hyperkinesie (ADHD, Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom mit Hyperaktivität) und anderer durch einen Serotonin-5-HT₆-Rezeptor-vermittelter Störungen in Säugern einschließlich Men-

schen.

[0034] Die folgenden Beispiele zeigen die Herstellung neuer erfindungsgemäßer Verbindungen. Ebenfalls beschrieben ist die Affinität des Serotonin-5-HT₆-Rezeptors, sowie galenische Formulierungen, die für die erfindungsgemäßen Verbindungen anwendbar sind. Die nachstehend bereitgestellten Verbindungen werden lediglich zum Zweck der Veranschaulichung angeführt und sollen nicht den Bereich der Erfindung in irgendeiner Weise einschränken.

Verfahren A

Beispiel 7 – Herstellung von N-[3-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonamid

[0035] Zu einer Lösung aus 3,05 g (15 mMol) 5-Amino-3-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indol in 100 ml Pyridin wird eine Lösung von 4,21 g (15 mMol) 5-Chlor-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonylchlorid in 20 ml Pyridin zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sie wird dann zur Trockene eingeengt, mit verdünntem Ammoniak leicht alkaliert und in Ethylacetat gelöst. Die organische Phase wird mit Wasser und einer gesättigten Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, abgetrennt und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die organische Lösung wird zur Trockene verdampft und der resultierende Feststoff wiederholt mit Ethylether gewaschen, zum Erhalt von 5,5 g (82 %) N-[3-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonamid als Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 226-227°C.

Verfahren B

Beispiel 26 – Herstellung von N-[3-(2-Diethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-N-ethyl-naphthalin-2-sulfonamid

[0036] Eine Mischung aus 285 mg (0,7 mMol) N-[3-(2-Diethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]naphthalin-2-sulfonamid (Beispiel 17) und 80 mg (0,7 mmol) Kalium-t-butoxid in 3 ml DMSO wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 105 mg (0,7 mMol) Ethyliodid zugegeben und die Lösung 3 Stunden Röhren gelassen. Wasser wird zugegeben und die Lösung mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Lösung wird zur Trockene verdampft und das resultierende Rohmaterial durch Kieselgelchromatographie gereinigt, unter Verwendung von Eluentmischungen aus Methylenechlorid/Methanol/Ammoniak, zum Erhalt von N-[3-(2-Diethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-N-ethyl-naphthalin-2-sulfonamid als Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 49-50°C.

Verfahren C

Beispiel 18 – Herstellung von N-[3-(1-Methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-9-yl)-1H-indol-5-yl]naphthalin-1-sulfonamid

[0037] Zu einer Lösung aus 712 mg (13,2 mMol) Natriummethoxid in 100 ml Methanol werden 850 mg (2,64 mMol) N-[1H-Indol-5-yl]naphthalin-1-sulfonamid gegeben, gefolgt durch 596 mg (5,28 mMol) 1-Methyl-4-piperidon, und die resultierende Lösung wird 48 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird bei reduziertem Druck eingeengt und der erwachsene Rückstand durch Kieselgelchromatographie gereinigt, unter Verwendung von Methylenechlorid/Methanol/Ammoniak als Eluentmischungen, zum Erhalt von 573 mg (52 %) N-[3-(1-Methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-5-yl]naphthalin-1-sulfonamid als Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 244-245°C.

Verfahren D

Beispiel 12 – Herstellung von N-(3-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)naphthalin-1-sulfonamid

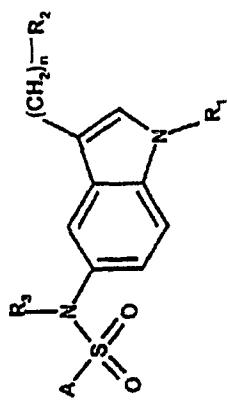
[0038] Zu einer Lösung von 417 mg (1 mMol) N-[3-(1-Methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-5-yl]naphthalin-1-sulfonamid in 50 ml Methanol werden 100 mg 5 % Palladium auf Kohlenstoff gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur bei einem anfänglichen Wasserstoffdruck von 3 Atmosphären 20 Stunden hydriert. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Filtrat bei reduziertem Druck eingeengt, zum Erhalt eines Rohmaterials, das mit Ethylether aufgeschlämmt wird, zum Erhalt von 272 mg (65 %) N-(3-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)naphthalin-1-sulfonamid als Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 254-256°C.

Verfahren E

Beispiel 3 – Herstellung von N-[3-(2-Diethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]naphthalin-1-sulfonamidhydrochlorid

[0039] 1,05 g (2,5 mMol) N-(3-(2-Diethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl)naphthalin-1-sulfonamid (Beispiel 2) werden in 10 ml Ethanol gelöst, und 0,6 ml einer 4,2 N-Lösung Salzsäure in Ethanol werden zugegeben. Es wird bei Raumtemperatur kristallisiert gelassen. N-[3-(2-Diethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]naphthalin-1-sulfonamidhydrochlorid wird als Feststoff erhalten mit einem Schmelzpunkt von 255-257°C.

[0040] Die Schmelzpunkte und spektroskopischen Daten zur Identifikation einiger der erfundungsgemäßigen Verbindungen sind in der folgenden Tabelle gezeigt.

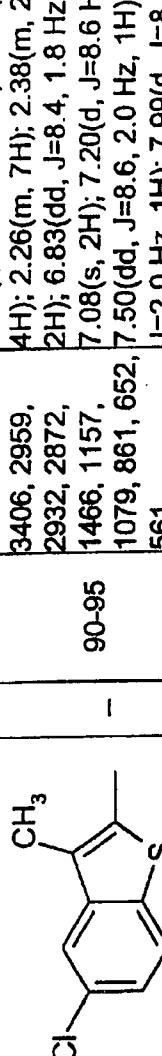
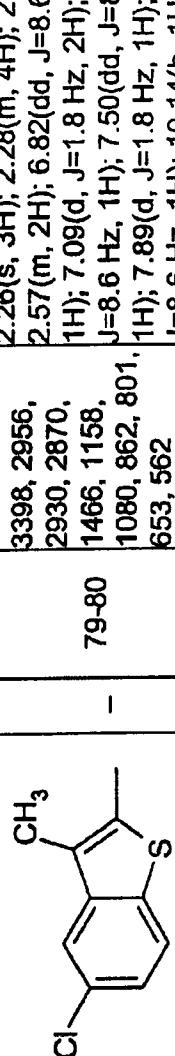
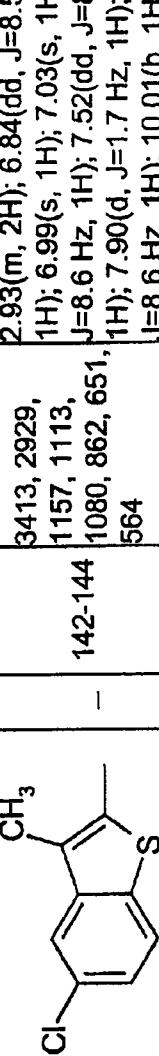
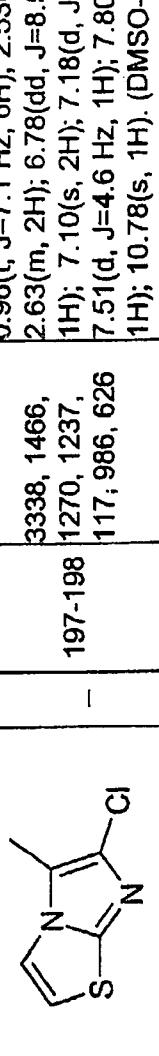


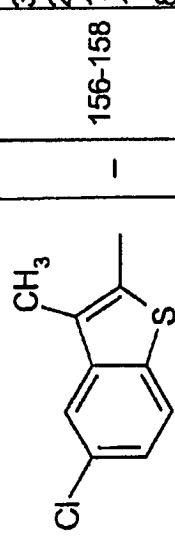
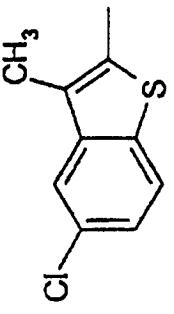
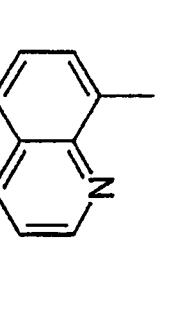
Bsp.	R ₁	R ₂	n	R ₃	A	Saz	Fp. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (Lösungsmittel)
1	H	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}^-$	2	H			170-173	3387, 2970, 2931, 1466, 1236, 1158, 1107, 1080, 993, 862, 805, 657, 565.	0.88(t, 6H, J=7.1 Hz); 2.28(s, 3H); 2.46(m, 6H); 2.58(m, 2H); 6.85(dd, 1H, J=8.6, 2.0 Hz); 7.10(m, 2H); 7.20(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.50(dd, 1H, J=8.7, 2.0 Hz); 7.90(d, 1H, J=2.0 Hz); 7.98(d, 1H, J=8.7 Hz); 10.10(bb, 1H); 10.80(s, 1H). (DMSO-d6)
6	H	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}^-$	2	H			180-181	3375, 2978, 1467, 1417, 1236, 1212, 1115, 994, 624.	0.96(t, 6H, J=7.1 Hz); 2.52(m, 4H); 2.57(m, 2H); 2.66(m, 2H); 6.83(dd, 1H, J=8.6, 1.9 Hz); 7.11(d, 1H, J=4.0 Hz); 7.14(d, 1H, J=1.9 Hz); 7.17(d, 1H, J=1.9 Hz); 7.20-7.24(m, 2H); 10.01(bb, 1H); 10.81(s, 1H). (DMSO-d6)
7	H	$(\text{CH}_3)_2\text{N}^-$	2	H			226-227	3422, 3238, 1332, 1155, 1114, 1079, 986, 861, 803, 655, 564.	2.04(s, 6H); 2.23(m, 2H); 2.28(s, 3H), 2.59(m, 2H); 6.83(dd, 1H, J=8.4, 1.5 Hz); 7.09 (s, 2H); 7.19(d, 1H, J=8.4 Hz); 7.49(dd, 1H, J=8.7, 1.6 Hz); 7.91(d, 1H, J=1.6 Hz); 7.99(d, 1H, J=8.7 Hz); 10.13(bb, 1H), 10.79 (s, 1H) (DMSO-d6)

Bsp.	R ₁	R ₂	n	R ₃	A	Salz	Fp. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), (Lösungsmittel)
9	H	(CH ₃) ₂ N-	2	H		-	215 (desc)	3247, 3094, 1467, 1272, 1261, 1230, 625	2.17(s, 6 H); 2.36(m, 2 H); 2.65(m, 2 H); 6.77(dd, J=8.6, 1.7 Hz, 1 H); 7.07(s, 1 H); 7.09(s, 1 H); 7.18(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.51(d, J=4.5 Hz, 1 H); 7.81(d, J=4.5 Hz, 1 H); 10.80 (s, 1 H). (DMSO-d6).
10	H	H ₃ C-N	0	H		-	250 (desc)	3407, 2390, 1466, 1334, 1156, 1133, 1080, 651, 565	1.53-1.80(m, 4H); 2.26(s, 3H); 2.39- 2.71(m, 6H); 3.02(d, 2H, J=8.8 Hz); 6.76(d, 1H, J=8.8 Hz); 7.05(s, 1H); 7.11(s, 1H); 7.19(d, 1H, J=8.8 Hz); 7.51(d, 1H, J=8.7 Hz); 7.91(s, 1H); 8.00(d, 1H, J=8.7 Hz); 10.10(bb, 1H); 10.90(s, 1H). (DMSO-d6)
11	H	H ₃ C-N	0	H		HCl	220 (desc)	3423, 3214, 3043, 2942, 2688, 1464, 1317, 1149, 1114, 1080, 748, 670, 646	1.75-1.92(m, 4H); 2.31(s, 3H); 2.66(s, 2H); 2.80(m, 1H); 2.95(m, 2H); 3.24(d, 2H, J=11.4 Hz); 6.76(d, 1H, J=8.7 Hz); 7.07(s, 1H); 7.19(m, 2H); 7.50(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.93(s, 1Hz); 8.01(d, 1H, J=8.6 Hz); 8.34 (s, 1H); 10.90(bb, 1H); 11.01(s, 1H). (DMSO-d6)

Bsp.	R ₁	R ₂	n	R ₃	A	Satz	Fp. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (Lösungsmittel)
14	H	H ₃ C-N- Cyclohexyl	0	H		-	284 (desc)	3371, 2943, 1468, 1410, 1324, 1148, 993, 604.	1.62(m, 2H); 1.78(d, 2H, J=11.7 Hz); 1.99(m, 2H); 2.18(s, 3H); 2.55(m, 1H); 2.84(d, 2H, J=10.6 Hz); 6.81(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.07(s, 1H); 7.13(m 1H); 7.16(s, 1H); 7.20-7.26 (m, 1H); 9.90 (bb, 1H); 10.83 (s, 1H). (DMSO-d6).
16	H	H ₃ C-N- Cyclohexyl	0	H		-	280 (desc)	3398, 3257, 2933, 1161, 1143, 789, 589.	1.25-1.52(m, 4 H); 1.85(m, 2 H); 2.18(s, 3 H); 2.27(m, 1 H); 2.74 (d, J=11.4 Hz, 2 H); 6.72(dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H); 6.83(d, J=1.5 Hz, 1 H); 6.90(d, J=2.0 Hz, 1 H); 7.02(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.57(m, 1 H); 7.74(dd, J=8.4, 4.3 Hz, 1 H); 8.12 (dd, J=7.3, 1.3 Hz, 1 H); 8.19(dd, J=8.2, 1.3 Hz, 1 H); 8.52(dd, J=8.4, 1.7 Hz, 1 H); 9.21(dd, J=4.3, 1.7 Hz, 1 H); 9.36(s, 1 H); 10.64(s, 1 H). (DMSO-d6).
19	H	H ₃ C-N- Cyclohexyl	1	H		-	230 (desc)	2796, 1452, 1316, 1149, 1114, 1080, 1001, 810, 646, 559.	1.80-2.26(m, 8 H); 2.04(s, 3 H); 2.30(s, 3 H); 3.41(s, 2 H); 6.89(dd, J=8.6, 1.56 Hz, 1 H); 7.16(s, 1 H); 7.22(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.29(s, 1 H); 7.49(dd, J=8.7, 1.7 Hz, 1 H); 7.90(d, J=1.7 Hz, 1 H); 7.98(d, J=8.7 Hz, 1 H); 10.13(bb, 1 H); 10.93(s, 1 H). (DMSO-d6).
20	H	(CH ₃) ₂ N-	2	H		-	209-211	3377, 2951, 2798, 1469, 1429, 1321, 1158, 777, 594.	2.05(s, 6 H); 2.32(m, 2 H); 2.65(m, 2 H); 6.86(dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1 H); 7.10(d, J=1.8 Hz, 1 H); 7.18(d, J=1.8 Hz, 1 H); 7.21 (d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.32(dd, J=7.5, 4.6 Hz, 1 H); 7.36(d, J=3.9 Hz, 1 H); 7.71(d, J=3.9 Hz, 1 H); 7.83(m, 1 H); 7.93(m, 1 H); 8.49(d, J=4.6 Hz, 1 H); 9.97(bb, 1 H); 10.79(s, 1 H). (DMSO-d6).

Bsp.	R ₁	R ₂	n	R ₃	A	Saiz	Fp. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (Lösungsmittel)
21	H	(CH ₃) ₂ N-	2	H		-	192	3321, 2949, 1474, 1327, 1152, 1138, 1104, 981, 614.	2.10(s, 6 H); 2.21(m, 2 H); 2.56(m, 2 H); 6.72(d, J=8.6 Hz, 1 H); 6.96(s, 1 H); 7.03 (s, 1 H); 7.07(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.70(m, 1 H); 8.07(d, J=7.0 Hz, 1 H); 8.29(d, J=8.8 Hz, 1 H); 10.14(bb, 1 H); 10.69(s, 1 H). (DMSO-d6).
22	H	(CH ₃) ₂ N-	2	H		-	250 (desc)	3252, 2857, 1459, 1426, 1333, 1161, 1144, 789, 680, 589.	2.07(s, 6 H); 2.16(m, 2 H); 2.51(m, 2 H); 6.73(dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1 H); 6.94(s, 1 H); 6.99(s, 1 H); 7.02(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.59(t, J=7.8 Hz, 1 H); 7.73(dd, J=8.4, 4.1 Hz, 1 H); 8.18(m, 2 H); 8.50(dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1 H); 9.20(dd, J=4.1, 1.5 Hz, 1 H); 9.45(bb, 1 H); 10.64(s, 1 H). (DMSO-d6).
27	H	O	2	H		-	200-201	3366, 2951, 2816, 1460, 1421, 1319, 1283, 1157, 1114, 1078, 865, 651, 561	2.25(m, 6 H); 2.27(s, 3 H); 2.62(t, J=7.9 Hz, 2 H); 3.52(m, 4 H); 6.84(d, J=8.2 Hz, 1 H); 7.06(s, 1 H); 7.10(s, 1 H); 7.20(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.50(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.92(s, 1 H); 8.00 (d, J=8.6 Hz, 1 H); 10.13(s, 1 H); 10.80(s, 1 H). (DMSO-d6)
30	H	(CH ₃) ₂ N-	1	H		-	148-152	3398, 2930, 1467, 1158, 1113, 1079, 861, 803, 651, 561	1.89(m, 6 H); 2.29(s, 3 H); 2.48(s, 2 H); 6.83(m, 1 H); 7.18(m, 3 H); 7.50(m, 1 H); 7.91(m, 1 H); 8.00 (m, 1 H); 10.13(b, 1 H); 10.92(s, 1 H). (DMSO-d6)

Bsp.	R ₁	R ₂	n	R ₃	A	Sat	Fp. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (Lösungsmittel)
32	H	(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₂ N-	2	H		—	90-95	3406, 2959, 2932, 2872, 1466, 1157, 1079, 861, 652, 561	0.80(t, J=7.3 Hz, 6H); 1.31(q, J=7.3 Hz, 4H); 2.26(m, 7H); 2.38(m, 2H); 2.56(m, 2H); 6.83(dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H); 7.08(s, 2H); 7.20(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.50(dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H); 7.90(d, J=2.0 Hz, 1H); 7.99(d, J=8.6 Hz, 1H); 10.12(b, 1H); 10.79(s, 1H). (DMSO-d6)
33	H	(CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂) ₂	2	H		—	79-80	3398, 2956, 2930, 2870, 1466, 1158, 1080, 862, 801, 653, 562	0.84(t, J=6.8 Hz, 6H); 1.24(m, 8H); 2.26(s, 3H); 2.28(m, 4H); 2.39(m, 2H); 2.57(m, 2H); 6.82(dd, J=8.6, 1.9 Hz, 1H); 7.09(d, J=1.8 Hz, 2H); 7.18(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.50(dd, J=8.6, 1.9 Hz, 1H); 7.89(d, J=1.8 Hz, 1H); 7.98(d, J=8.6 Hz, 1H); 10.14(b, 1H); 10.78(s, 1H). (DMSO-d6)
38	H					0	H	3413, 2929, 1157, 1113, 142-144 1080, 862, 651, 564	1.12(m, 3H); 1.81(m, 9H); 2.22(s, 3H); 2.93(m, 2H); 6.84(dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1H); 6.99(s, 1H); 7.03(s, 1H); 7.20(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.52(dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H); 7.90(d, J=1.7 Hz, 1H); 8.00(d, J=8.6 Hz, 1H); 10.01(b, 1H); 10.61(s, 1H). (DMSO-d6)
39	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	2	H		—	197-198	3338, 1466, 1270, 1237, 117, 986, 626	0.96(t, J=7.1 Hz, 6H); 2.53(m, 6H); 2.63(m, 2H); 6.78(dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H); 7.10(s, 2H); 7.18(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.51(d, J=4.6 Hz, 1H); 7.80(d, J=4.6 Hz, 1H); 10.78(s, 1H). (DMSO-d6)

Bsp.	R ₁	R ₂	n	R ₃	A	Satz	Fp. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (Lösungsmittel)
43	H	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	3	H		-			0.88(t, J=7.0 Hz, 6H); 1.52(m, 2H); 2.29(m, 5H); 2.37(q, J=7.0 Hz, 4H); 2.47(m, 2H); 6.81(dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H); 7.06(d, J=1.6 Hz, 1H); 7.12(d, J=1.5 Hz, 1H); 7.18(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.51(dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H); 7.91(d, J=2.0 Hz, 1H); 7.99(d, J=8.6 Hz, 1H); 10.06(b, 1H); 10.76(s, 1H). (DMSO-d6)
44	H		2	H		-	201-203		1.62(m, 4H); 2.29(s, 3H); 2.30(m, 4H); 2.36(m, 2H); 2.63(m, 2H); 6.86(d, J=8.6 Hz, 1H); 7.05(s, 1H); 7.09(s, 1H); 7.21(dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1H); 7.50(dd, J=8.7, 2.0 Hz, 1H); 7.92(s, 1H); 564 7.99(dd, J=8.7, 2.2 Hz, 1H); 10.10(b, 1H); 10.81(s, 1H). (DMSO-d6)
50	H		2	H		-			3400, 3279, 2913, 2852, 1464, 1420, 1315, 1163, 1118, 951, 592 2.29(m, 6H); 2.54(m, 2H); 3.57(m, 4H); 6.72(d, J=8.1 Hz, 1H); 7.01(m, 3H); 7.60(t, J=7.7 Hz, 1H); 7.74(d, J=8.4 Hz, 1H); 8.19(m, 2H); 8.52(d, J=8.4 Hz, 1H); 9.21(s, 1H); 9.44(s, 1H); 10.65(s, 1H). (DMSO-d6)

Biologische Assays

Bindung an Serotonin-Rezeptor 5-HT₆

[0041] Zellmembranen aus HEK-293-Zellen, die den rekombinanten menschlichen 5-HT₆-Rezeptor exprimieren, wurden durch Receptor Biology bereitgestellt. In diesen Membranen ist die Rezeptorkonzentration 2,18 pmol/mg Protein und die Proteinkonzentration 9,17 mg/ml. Das experimentelle Protokoll folgt dem Verfahren von B.L. Roth et al. [B.L. Roth, S.C. Craig, M.S. Choudhary, A. Uluer, F.J. Monsma, Y. Shen, H.Y. Meltzer, D.R. Sibley: Binding of Typical and Atypical Antipsychotic Agents to 5-Hydroxytryptamine-6 and Hydroxytryptamine-7 Receptors. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1994, 268, 1403] mit geringfügigen Änderungen. Die kommerzielle Membran wird verdünnt (1:40 Verdünnung) mit dem Bindungspuffer: 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 0,5 mM EDTA (pH 7,4). Der verwendete Radioligand ist [³H]-LSD bei einer Konzentration von 2,7 nM mit einem Endvolumen von 200 µl. Die Inkubation wird durch Zugabe von 100 µl Membransuspension (\approx 22,9 µg Membranprotein) initiiert und für 60 Minuten bei einer Temperatur von 37°C fortgesetzt. Die Inkubation wird durch eine schnelle Filtration in einem Brandel Cell Harvester durch Faserglasfilter von Schleicher & Schuell GF 3362, vorbehandelt mit einer Lösung aus Polyethylenimin bei 0,5 %, beendet. Die Filter werden dreimal mit 3 ml Puffer Tris-HCl 50 mM pH 7,4 gewaschen. Die Filter werden in Kolben transferiert und 5 ml Ecoscint H flüssiger Szintillationscocktail werden zu jedem Kolben gegeben. Die Kolben werden mehrere Stunden ausgleichen gelassen bevor sie mit einem Wallac Winspectral 1414-Szintillationszähler gezählt werden. Nicht-spezifische Bindung wird in der Gegenwart von 100 µM Serotonin bestimmt. Tests werden in dreifacher Ausfertigung durchgeführt. Die Inhibitionskonstanten (K_i, nM) wurden durch nicht-lineare Regressionsanalyse unter Verwendung des Programms EBDA/LIGAND [Munson und Rodbart, Analytical Biochemistry, 1980, 107, 220] berechnet. Die folgende Tabelle zeigt die Bindungsresultate für manche der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Tabelle

Beispiel	% Inhibition 10 ⁻⁶ M	K _i (nM)
1	98,1 ± 4,0	0,28
6	97,5 ± 1,8	8,7
7	103,0 ± 7,9	0,13
9	96,8 ± 3,7	2,2
11	101,3	0,98
14	95,7 ± 3,4	24,3
16	94,4 ± 8,6	21,2

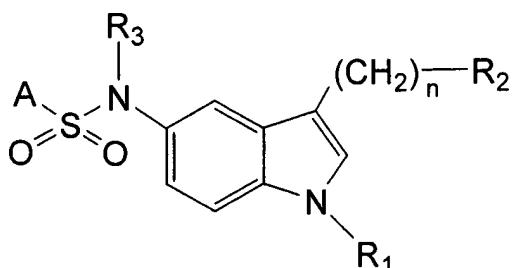
[0042] Die tägliche Posologie in der Humanmedizin sind zwischen 1 mg und 500 mg pro Produkt, das in einer oder mehrerer Verabreichungen gegeben werden können. Die Zusammensetzungen werden in Formen hergestellt, die mit dem verwendeten Verabreichungsweg kompatibel sind, wie Tabletten, zuckerbeschichteten Pillen, Kapseln, Suppositorien, Lösungen oder Suspensionen. Diese Zusammensetzungen werden durch bekannte Verfahren hergestellt und umfassen zwischen 1 und 60 Gew.% Wirkstoff (Verbindung mit der allgemeinen Formel (I)) und 40 bis 99 Gew.% eines geeigneten pharmazeutischen Exzipienten, der mit dem Wirkstoff und der physikalischen Form der verwendeten Zusammensetzung kompatibel ist. Als Beispiel wird die Formel einer Tablette, die ein erfindungsgemäßes Produkt enthält gezeigt.

Beispiel der Formel pro Tablette:

Beispiel 1	5 mg
Lactose	60 mg
Kristalline Cellulose	25 mg
K90 Povidon	5 mg
Quellstärke	3 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	1 mg
Magnesiumstearat	1 mg
Gesamtgewicht pro Tablette	100 mg

Patentansprüche

1. Sulfonamidderivat der allgemeinen Formel (I)



(I)

worin

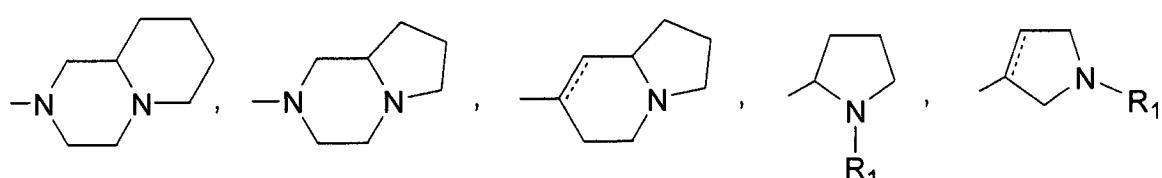
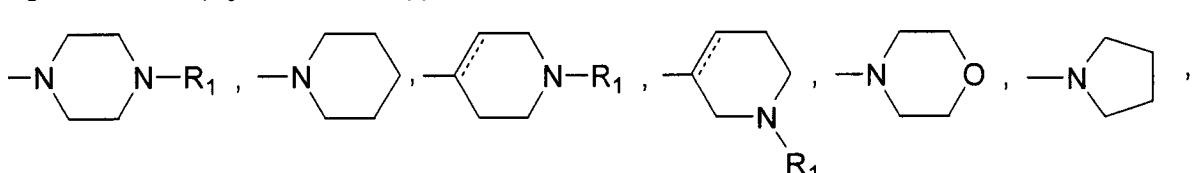
A einen Substituenten darstellt, der ausgewählt ist aus:

- einem heteroaromatischen Ring mit 5 oder 6 Mitgliedern enthaltend 1 oder 2 Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, ggf. substituiert durch 1 oder 2 Halogenatome, durch ein C₁₋₄-Alkyradikal oder durch ein Phenylradikal oder ein Heteroarylradikal mit 5 oder 6 Mitgliedern enthaltend 1 oder 2 Atome aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel;

- einem bizyklischen heteroaromatischen Ring enthaltend 1 bis 3 Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, ggf. substituiert durch 1 oder 2 Halogenatome oder durch ein C₁₋₄-Alkyradikal;

R₁ Wasserstoff, ein C₁₋₄-Alkyradikal oder ein Benzylradikal darstellt;

n 0, 1, 2, 3 oder 4 darstellt;

R₂ darstellt: -NR₄R₅ oder eine Gruppe der Formel:

worin die gestrichelte Linie eine optionale chemische Bindung darstellt;

R₃, R₄ und R₅ unabhängig Wasserstoff oder ein C₁₋₄-Alkyl darstellen;

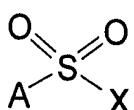
oder eines seiner physiologisch annehmbaren Salze.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

- [1] N-[3-(2-Diethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonamid,
- [6] N-[3-(2-Diethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-5-chlorthiophen-2-sulfonamid,
- [7] N-[3-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamid,
- [9] N-[3-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-6-chlorimidazo[2,1-b]thiazol-5-sulfonamid,

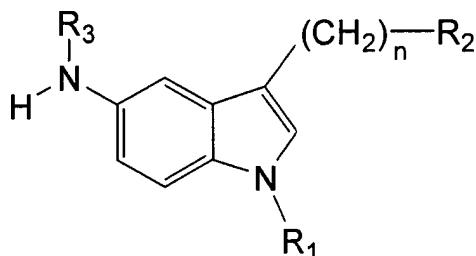
- [10] N-[3-(1-Methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonamid,
- [11] N-[3-(1-Methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonamid-Hydrochlorid,
- [14] N-[3-(1-Methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl]-5-chlorthiophen-2-sulfonamid,
- [16] N-[3-(1-Methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl]chinolin-8-sulfonamid,
- [19] N-[3-(4-Methylpiperazin-1-yl)methyl-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonamid,
- [20] N-[3-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-5-(2-pyridyl)-thiophen-2-sulfonamid,
- [21] N-[3-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-2,1,3-benzothiadiazol-4-sulfonamid,
- [22] N-[3-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-chinolin-8-sulfonamid,
- [27] N-[3-[2-(Morpholin-4-yl)ethyl]-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonamid,
- [30] N-[3-Dimethylaminomethyl-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonamid,
- [32] N-[3-(2-Dipropylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonamid,
- [33] N-[3-(2-Dibutylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonamid,
- [38] N-[3-(Octahydroindolizin-7-yl)-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonamid,
- [39] N-[3-(2-Diethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-6-chlorimidazo[2,1-b]thiazol-5-sulfonamid,
- [43] N-[3-(3-Diethylaminopropyl)-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonamid,
- [44] N-[3-[2-(Pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-indol-5-yl]-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamid,
- [50] N-[3-[2-(Morpholin-4-yl)ethyl]-1H-indol-5-yl]-chinolin-8-sulfonamid.

3. Verfahren zur Herstellung eines Sulfonamidderivats der allgemeinen Formel (I), gekennzeichnet durch Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) oder eines seiner geeignet geschützten Derivate,



(II)

worin A die zuvor angegebene Bedeutung in der allgemeinen Formel (I) des Anspruchs 1 besitzt und X eine geeignete Abgangsgruppe einschließlich eines Halogenatoms, insbesondere Chlor ist; mit einem 5-Aminoindol der allgemeinen Formel (III), oder eines seiner geeignet geschützten Derivate;



(III)

worin n, R₁, R₂ und R₃ die oben angegebenen Bedeutungen in der allgemeinen Formel (I) von Anspruch 1 aufweisen; zum Erhalt des entsprechenden Sulfonamids, und ggf. ist es möglich, schließlich die Schutzgruppe davon zu entfernen.

4. Verfahren zur Herstellung eines Sulfonamidderivats der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin R₁, R₂, R₄, n und A die oben angegebenen Bedeutungen in Anspruch 1 besitzen, und R₃ C₁₋₄-Alkyl darstellt, gekennzeichnet durch Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin R₁, R₂, R₄, n und A die oben angegebenen Bedeutungen in Anspruch 1 besitzen und R₃ ein Wasserstoffatom darstellt, mit einem Alkylhalogenid oder Dialkylsulfat.

5. Verfahren zur Herstellung eines Sulfonamidderivats der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin R₁, R₃ und A die oben angegebenen Bedeutungen in Anspruch 1 besitzen, n=0 und R₂ ein in Position 1 mit einem R₁-Radikal substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-4-yl-Radikal darstellt, gekennzeichnet durch Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin R₁, R₂, und A die oben angegebenen Bedeutungen in Anspruch 1 besitzen, n=0 und R₂ ein Wasserstoffatom darstellt, mit einem in Position 1 mit einem R₁-Radikal substituierten 4-Piperidon.

6. Verfahren zur Herstellung eines Sulfonamidderivats der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin R₁, R₃ und A die oben angegebenen Bedeutungen in Anspruch 1 besitzen, n=0 und R₂ ein in Position 1 mit

einem R₁-Radikal substituiertes 4-Piperidinyradikal darstellt, durch Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin R₁, R₃ und A die oben angegebenen Bedeutungen in Anspruch 1 besitzen, n=0 und R₂ ein in Position 1 mit einem R₁-Radikal substituiertes 1,2,3,6-Tetrahydropyridin-4-yl-Radikal darstellt.

7. Verfahren zur Herstellung physiologisch annehmbarer Salze der Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, bestehend aus dem Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer mineralischen Säure oder einer organischen Säure in einem geeigneten Lösungsmittel.

8. Pharmazeutische Zusammensetzungen, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich zu pharmazeutisch annehmbaren Exzipienten mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines ihrer physiologisch annehmbaren Salze gemäß Ansprüchen 1 und 2 enthalten.

9. Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Prävention oder Behandlung von Angstzuständen, Depression, kognitiven Gedächtnisstörungen und senilen Demenzprozessen und anderen Demenzen, worin ein Wahrnehmungsdefizit vorherrschend ist, Psychose, infantiler Hyperkinesie (ADHD, Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom mit Hyperaktivität) und anderer durch einen Serotonin 5-HT₆-Rezeptor vermittelter Störungen in Säugern, einschließlich Menschen.

10. Verwendung der Verbindungen des Anspruchs 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention oder Behandlung von Angstzuständen, Depression, kognitiven Gedächtnisstörungen und senilen Demenzprozessen und anderen Demenzen, worin ein Wahrnehmungsdefizit vorherrschend ist, Psychose, infantiler Hyperkinesie (ADHD, Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom mit Hyperaktivität) und anderer durch einen Serotonin 5-HT₆-Rezeptor vermittelter Störungen in Säugern, einschließlich Menschen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen