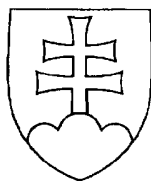


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **29. 5. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/296 705**
60/340 212
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **7. 6. 2001**
13. 12. 2001
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US, US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 10. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP02/05890**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/098857**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1605-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

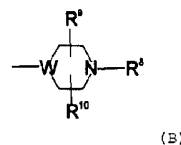
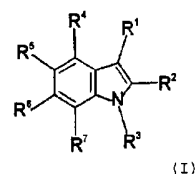
(51) Int. Cl.⁷:

**C07D209/30,
A61K 31/496,
C07D403/04,
A61P 25/00**

- (71) Prihlasovateľ: **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basle, CH;**
(72) Pôvodca: **Beard Colin Charles, Palo Alto, CA, US;
Clark Robin Douglas, Palo Alto, CA, US;
Fisher Lawrence Emerson, Mountain View, CA, US;
Harris Ralph New III, Redwood City, CA, US;
Repke David Bruce, Milpitas, CA, US;**
(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Deriváty indolu s afinitou k receptoru 5-HT₆**

- (57) Anotácia:
Opisujú sa zlúčeniny, ktoré majú všeobecne afinitu k receptoru 5-HT₆ a ktoré reprezentujú vzorec (I), kde jeden zo substituentov R⁵, R⁶ alebo R⁷ je skupina so všeobecným vzorcom B, kde W je -CH- skupina alebo atóm dusíka, ich individuálne izoméry, racemické či neracemické zmesi izomérov alebo ich farmaceuticky prijateľné soli či solváty. Ďalej sa opisujú farmaceutické kompozície obsahujúce také zlúčeniny, použitie týchto zlúčenín ako terapeutických činidiel a tiež spôsoby ich prípravy.



Nové deriváty indolu s afinitou k receptoru 5-HT₆Oblasť techniky

Predmetom riešenia sú nové deriváty indolu s afinitou k receptoru 5-HT₆, príslušné farmaceutické kompozície, spôsoby použitia terapeutických činidiel a spôsoby ich prípravy.

Doterajší stav techniky

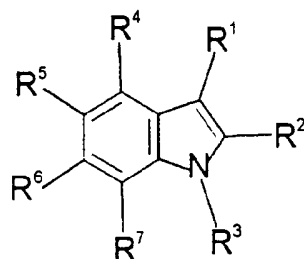
Činnosť neurotransmitera 5-hydroxytryptamínu (5-HT), ako hlavnej modulačnej látky prenášajúcej nervové impulzy v mozgu, sa sprostredkovávajú cez rad receptorických skupín označovaných 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ a 5-HT₇. Na základe vysokej koncentrácie mRNA receptora 5-HT₆ v mozgu sa tvrdilo, že receptor 5-HT₆ môže vystupovať v patologických stavoch a pri liečení porúch centrálnej nervovej sústavy (CNS). Osobitne selektívne ligandy 5-HT₆ sa identifikovali ako potenciálne užitočné pri liečení určitých porúch CNS, napríklad Parkinsonovej choroby, Huntingtonovej choroby, úzkosti, depresie, maniodepresie, psychóz, epilepsie, obsesne-kompulzivných porúch, migrény, Alzheimerovej choroby (posilnenie poznávacej pamäti), poruchy spánku, poruchy s prijímaním potravy, ako je anorexia a bulimia, záchvaty paniky, deficit pozornosti spojený s hyperaktivitou (ADHD - attention deficit hyperactivity disorder), ťažkosti s deficitom pozornosti (ADD), abstinenčných príznakov pri drogovej závislosti napríklad na kokaíne, alkohole, nikotíne a benzodiazepínoch, schizofrénie a tiež ťažkostí spojených s miechovou traumou a/alebo poranením hlavy, ako je hydrocefalus. U takých zlúčenín sa tiež predpokladá, že sa použijú pri liečení určitých gastrointestinálnych (GI) ťažkostí, napríklad funkčnej poruchy čreva. (Vid' napr. B. L. Roth a spol.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 268, str. 1403-

14120, D. R. Sibley a spol.: *Mol. Pharmacol.*, 1993, **43**, 320-327, A. J. Sleight a spol.: *Neurotransmission*, 1995, **11**, 1-5 a A. J. Sleight a spol.: *Serotonin ID Research Alert*, 1997, **2** (3), 115-118).

Okrem toho sa publikoval účinok 5-HT₆ antagonistu a 5-HT₆ protizmyslových aligonukleotidov na zníženie prijímania potravy u potkanov (*Br. J. Pharmacol.*, 1999, Suppl. 126, str. 66 a *J. Psychopharmacol. Suppl.* A64, 1997, str. 255).

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I:



vzorec I

kde

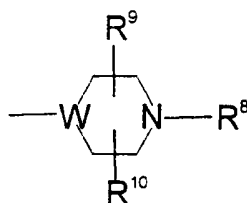
R^1 je $-S(O)_{0-2}-A$, $-C(O)-A$ alebo $-(CH_2)_{0-1}-A$, kde A je aryl alebo heteroaryl, voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny hydroxy, kyano, nižší alkyl, nižší alkoxy, tioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxykarbonyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylaminokarbonyl, alkylkarbonylamino, alkylaminosulfonyl a alkylsulfonylamino,

R^2 sa vyberie z vodíka, zo skupiny C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy a C_{1-6} -alkyltio,

R^3 sa vyberie z vodíka a zo skupiny C_{1-6} -alkyl,

R^4 sa vyberie z vodíka, halogénu, skupiny C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkyltio, haloalkyl, kyano a alkylkarbonyl a

jeden zo substituentov R^5 , R^6 alebo R^7 je skupina s všeobecným vzorcom B, kde W je -CH- skupina alebo atóm dusíka a R^8 , R^9 a R^{10} sa každý nezávisle vyberie z vodíka, C_{1-10} -alkylu a benzylu alebo R^8 a R^9 môžu spolu vytvoriť alkylén s tromi až so štyrmi atómami uhlíka;



vzorec B

a z ostatných substituentov R^5 , R^6 alebo R^7 sa každý nezávisle vyberie z vodíka, halogénu, skupiny C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkyltio, haloalkyl, kyano a alkylkarbonyl,

alebo ich jednotlivé izoméry, racemické alebo neracemické zmesi izomérov, ich preliečivá alebo ich farmaceuticky prijateľné soli či solváty.

V ďalšom aspekte sú predmetom vynálezu farmaceutické kompozície obsahujúce terapeuticky účinné množstvo aspoň jednej zlúčeniny vzorca I alebo jej jednotlivé izoméry, racemické alebo neracemické zmesi izomérov alebo jej farmaceuticky prijateľné soli či solváty v primiešanine s aspoň jedným vhodným nosičom.

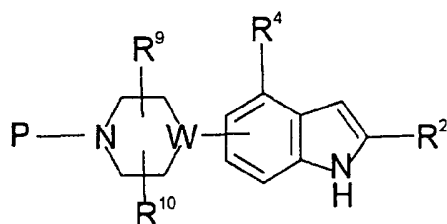
V ďalšom aspekte je predmetom vynálezu zlúčenina vzorca I alebo jej jednotlivé izoméry, racemické alebo neracemické zmesi izomérov alebo jej farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty pre použitie ako liečiva.

Ešte v ďalšom aspekte je predmetom vynálezu použitie

zlúčeniny vzorca I pre výrobu lieku na liečenie alebo prevenciu chorobných stavov, ktoré sa môžu zmierniť pomocou 5-HT₆ agonistov, osobitne pre chorobné stavy zahrnujúce Alzheimerovu chorobu, poruchy centrálneho nervstva, ako sú napríklad psychózy, schizofrénia, maniodepresie, neurologické ťažkosti, Parkinsonova choroba, amyotrofná laterálna skleróza a Huntingtonova choroba. Iné chorobné stavy, ktoré sa zmiernia pomocou 5-HT₆ agonistov, a preto pomocou zlúčenín vzorca I, sú gastrointestinálne choroby zahrnujúce syndróm podráždenia čreva (IBS) a obezitu.

V ďalšom aspekte je predmetom vynálezu spôsob, ktorý zahrnuje:

i) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca 4



vzorec 4

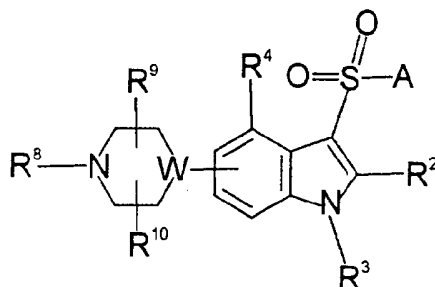
kde P je ochranná skupina a R², R⁴, R⁹ a R¹⁰ sú rovnaké, ako sa definujú vyššie,

so zlúčeninou všeobecného vzorca (A-S)₂, kde A je aryl alebo heteroaryl,

ii) oxidáciu atómu síry zlúčeniny všeobecného vzorca (A-S)₂,

iii) voliteľne alkyláciu atómu dusíka indolovej skupiny,

iv) odstránenie ochrannej skupiny z dusíka piperazínového alebo piperidínového kruhu za poskytnutia zlúčeniny všeobecného vzorca I,



vzorec I

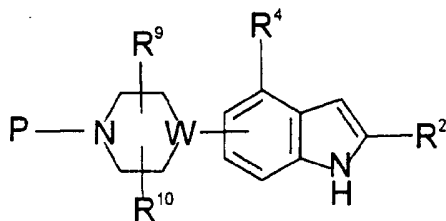
kde R^8 je vodík a A, R^2 , R^3 , R^4 , R^9 a R^{10} sú rovnaké, ako sa definujú vyššie a

v) voliteľne alkyláciu atómu dusíka piperazínového alebo piperidínového kruhu

za poskytnutia zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^6 je C_{1-10} -alkyl a A, R^2 , R^3 , R^4 , R^9 a R^{10} sú rovnaké, ako sa definujú vyššie.

V ďalšom uskutočnení je predmetom vynálezu spôsob, ktorý zahŕňa:

i) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca 4



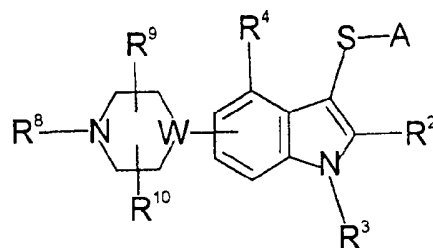
vzorec 4

kde P je ochranná skupina a R^2 , R^4 , R^9 a R^{10} sú rovnaké, ako sa definujú vyššie, so zlúčeninou všeobecného vzorca $(A-S)_2$, kde A je aryl alebo heteroaryl,

ii) voliteľne alkyláciu atómu dusíka indolovej skupiny,

iii) odstránenie ochrannej skupiny,

za poskytnutia zlúčeniny všeobecného vzorca I,



vzorec I

kde R^8 je vodík a A, R^2 , R^3 , R^4 , R^9 a R^{10} sú rovnaké, ako sa definujú vyššie a

iv) voliteľne alkyláciu atómu dusíka piperazínového alebo piperidínového kruhu

za poskytnutia zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^8 je C_{1-10} -alkyl a A, R^2 , R^3 , R^4 , R^9 a R^{10} sú rovnaké, ako sa definujú vyššie.

V ďalšom uskutočnení je predmetom vynálezu spôsob, ktorý zahŕňa:

i) reakciu 1-halo-2-nitrobenzénu s halometánsulfonylbenzénom,

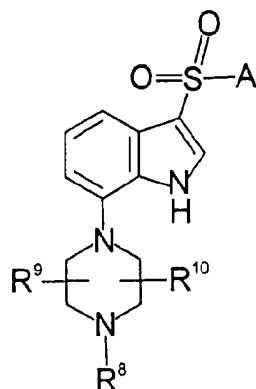
ii) amináciu produktu získaného v kroku i) s 1-alkylpiperazínom,

iii) redukciu nitroskupiny produktu získaného v kroku ii),

iv) adíciu ortoformiátu k produktu získanému v kroku iii),

v) cyklizáciu produktu získaného v kroku iv),

aby sa získala zlúčenina vzorca 18a:



vzorec 18a

kde R^8 je C_{1-10} -alkyl a A, R^9 a R^{10} sú rovnaké, ako sa definujú vyššie.

Nasledujúce výrazy používané v tejto prihláške, vrátane opisu a patentových nárokov, majú nižšie uvedené definície, pokiaľ sa neurčí ináč. Je potrebné poznamenať, že používanie singulárov v špecifikácii a pripojených patentových nárokoch zahrnuje tiež plurál zastupujúcich symbolov, pokiaľ z kontextu jasne nevyplýva niečo iné.

„Alkyl“ znamená monovalentnú lineárnu alebo rozvetvenú nasýtenú uhľovodíkovú skupinu pozostávajúcu výhradne z atómov uhlíka a vodíka, ktorá má súhrnne jeden až dvanásť atómov uhlíka, keď sa neuvádza ináč. Príklady alkylových skupín zahrnujú, ale nie sú obmedzené na metyl, etyl, propyl, izopropyl, izobutyl, sek-butyl, terc-butyl, pentyl, n-hexyl, oktyl, dodecyl a podobne. „Alkyl“ tiež znamená cyklickú alebo kombináciu lineárnej alebo rozvetvenej a cyklickej nasýtenej uhľovodíkovej skupiny pozostávajúcej výhradne z atómov uhlíka a vodíka, ktorá má súhrnne jeden až dvanásť atómov uhlíka, pokiaľ sa neurčí niečo iné. Príklady takých alkylových skupín zahrnujú, ale nie sú obmedzené na cyklopropyl, cyklopropylmetyl, cyklohexyl, cyklopropyletyl a podobne.

„Nižší alkyl“ znamená monovalentnú lineárnu alebo rozvetvenú uhľovodíkovú skupinu pozostávajúcu výhradne z atómov uhlíka a vodíka, ktorá má súhrnne jeden až šesť atómov uhlíka, pokiaľ sa nenaznačí ináč. Príklady nižších alkylových skupín zahrnujú, ale neobmedzujú sa na metyl, etyl, propyl, izopropyl, sek-butyl, terc-butyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl a podobne.

„Alkylén“ znamená divalentnú lineárnu alebo rozvetvenú uhľovodíkovú skupinu pozostávajúcu výhradne z atómov uhlíka a

vodíka, ktorá má súhrnne jeden až šesť atómov uhlíka, pokiaľ sa nenaznačí ináč. Príklady akylénových skupín zahŕňujú, ale neobmedzujú sa na metylén, etylén, propylén, 2-metylpropylén, butylén, 2-etylbutylén a podobne.

„Alkoxy“ znamená skupinu $-O-R$, kde R je nižšia alkylová skupina, ako sa tu definuje. Príklady alkoxylových skupín zahŕňujú, ale neobmedzujú sa na metoxy, etoxy, izopropoxy a podobne.

„Alkyltio“ alebo „alkylsulfanyl“ znamená skupinu $-SR$, kde R je nižšia alkylová skupina, ako sa tu definuje. Príklady alkyltio skupín zahŕňujú, ale neobmedzujú sa na metyltio, butyltio a podobne.

„Alkylsulfonyl“ znamená skupinu $-SO_2R$, kde R je nižšia alkylová skupina, ako sa tu definuje. Príklady alkylsulfonylových skupín zahŕňujú, ale neobmedzujú sa na metylsulfonyl, etylsulfonyl a podobne.

„Aryl“ znamená monovalentnú cyklickú aromatickú uhľovodíkovú skupinu pozostávajúcu z jedného alebo viacerých kondenzovaných kruhov, v ktorých aspoň jeden kruh má aromatickú povahu, ktorý môže byť voliteľne substituovaný skupinou hydroxy, kyano, nižší alkyl, nižší alkoxy, tioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxykarbonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, aminokarbonyl, karbonylamino, amino-sulfonyl, sulfonylamino a/alebo trifluórmetyl, pokiaľ sa nenaznačí niečo iné. Príklady arylových skupín zahŕňujú, ale neobmedzujú sa na fenyl, naftyl, bifenyl, indanyl, antrachinolyl a podobne. Príklady substituovaných arylových skupín zahŕňujú, ale neobmedzujú sa na fluórfenyl, chlórphenyl, dichlórphenyl, trifluórmetylfenyl, tolyl a podobne.

„Heteroaryl“ znamená monovalentnú aromatickú uhľovodíkovú skupinu, ktorá má jeden alebo viacej kruhov zahrnujúcich jeden, dva alebo tri heteroatómy v kruhovom systéme (vybrané z dusíka, kyslíka alebo síry), ktorá môže byť voliteľne substituovaná skupinou hydroxy, kyano, nižší alkyl, nižší alkoxy, tioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxykarbonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, amino-karbonyl, karbonylamino, aminosulfonyl, sulfonylamino a/alebo trifluórmetyl, pokiaľ sa nenaznačí niečo iné. Príklady hetero-arylových skupín zahrnujú, ale neobmedzujú sa na imidazolyl, oxazolyl, tiazolyl, pyrazinyl, tiofenyl, furanyl, pyridyl, chinolyl, izochinolyl, benzofuryl, benzotiofenyl, benzotio-pyranyl, benzimidazolyl, benzooxazolyl, benzotiazolyl, benzopyranyl, indazolyl, indolyl, izoindolyl, naftyridinyl a podobne.

„Odstupujúca skupina“ znamená skupinu vo zmysle obvykle spojenom s tým, ako sa používa v organickej chémii, t.j. atóm alebo skupinu, ktorá sa môže nahradiť za alkylačných podmienok. Príklady odstupujúcich skupín zahrnujú, ale neobmedzujú sa na halogén, skupiny alkyl- alebo arylsulfonyloxy, napríklad metánsulfonyloxy, etánsulfonyloxy, tiometyl, benzénsulfonyloxy, tosyloxy a tienyloxy, dihalofosfinoyloxy, voliteľne substituovanú benzyloxy, izopropyloxy, acyloxy a podobne.

„Ochranná skupina aminoskupiny“ znamená ochrannú skupinu, ktorá sa vzťahuje k tým organickým skupinám, ktoré sú určené k tomu, aby chránili atóm dusíka proti nežiadúcim reakciám behom syntéznych procedúr a zahrnujú, ale nie sú obmedzené na benzyl (Bnz), benzyloxykarbonyl (karbobenzyloxy, Cbz), *p*-metoxybenzyloxykarbonyl, *p*-nitrobenzyloxykarbonyl, *terc*-butoxykarbonyl (Boc), trifluóracetyl a podobne. Ako ochranná skupina aminoskupiny sa výhodne použije buď Boc alebo Cbz,

pretože sa relatívne ľahko odstraňujú, napríklad v prípade Boc kyselinami, napr. kyselinou trifluóroctovou alebo chlorovodíkovou v etylacetáte alebo pomocou katalytickej hydrogenizácie v prípade Cbz.

„Voliteľný“ alebo „voliteľne“ znamená, že nasledovne opísaná udalosť alebo okolnosť môže alebo nemusí nastať a že opis zahŕňa prípady, kedy udalosť alebo okolnosť nastane a prípady, v ktorých nenastane. „Voliteľná väzba“ napríklad znamená, že sa väzba môže, ale nemusí vyskytovať a že opis zahŕňa jednoduchú, dvojitú alebo trojitú väzbu.

„Ochranná skupina“ alebo „chrániaca skupina“ znamenajú skupinu, ktorá selektívne blokuje jedno reaktívne miesto v multifunkčnej zlúčenine tak, že sa chemická reakcia môže uskutočniť na iných nechránených reakčných miestach v obvyklom zmysle v organickej syntéze. Určité spôsoby tohoto vynálezu sa spoliehajú na ochranné skupiny, aby zablokovali reaktívne atómy kyslíka prítomné v reakčných zložkách. Prijateľné ochranné skupiny pre alkoholové alebo fenolové hydroxylové skupiny, ktoré sa môžu úspešne a selektívne odstrániť, zahŕňujú skupiny chrániace vo forme acetátov, haloalkylkarbonátov, benzyléterov, alkylsilyléterov, heterocyklyléterov a metyl alebo alkyléterov a podobne. Ochranné alebo blokujúce skupiny pre karboxylové skupiny sú podobné tým, ktoré sa opisali pre hydroxyskupiny, výhodne terc-butyl, benzyl alebo metylestery.

„Inertné organické rozpúšťadlo“ alebo „inertné rozpúšťadlo“ znamená, že rozpúšťadlo je inertné v reakčných podmienkach uvádzaných v súvislosti s jeho použitím, a zahŕňa napríklad benzén, toluén, acetonitril, tetrahydrofurán, *N,N*-dimetylformamid, chloroform, metylénchlorid alebo dichlórmetán, dichlóretán, dietyléter, etylacetát, metyletylketón,

metanol, etanol, propanol, izopropanol, terc-butanol, dioxán, pyridín a podobne. Pokiaľ sa neuvedie opačne, v reakciách predloženého vynálezu sa používajú inertné rozpúšťadlá.

„Farmaceuticky prijateľný“ znamená, že látky, ktoré sú užitočné pri príprave farmaceutickej kompozície, sú všeobecne bezpečné, netoxické a nie sú ani biologicky ani ináč nežiaduce a zahŕňajú látky, ktoré sú prijateľné pre veterinárne, ako aj pre humánne farmaceutické použitie.

„Farmaceuticky prijateľné soli“ zlúčenín znamenajú soli, ktoré sú farmaceuticky prijateľné, ako sa tu definovalo, a ktoré majú požadovanú farmakologickú aktivitu materskej zlúčeniny. Také soli zahŕňajú:

- (1) kyslé adičné soli vytvorené s anorganickými kyselinami, napríklad kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou dusičnou, kyselinou fosforečnou a podobne, alebo sa vytvoria s organickými kyselinami, napríklad kyselinou octovou, kyselinou benzénsulfónovou, kyselinou benzoovou, kyselinou kamforsulfónovou, kyselinou citrónovou, kyselinou etánsulfónovou, kyselinou fumárovou, kyselinou glukohéptánovou, kyselinou glukónovou, kyselinou glutámovou, kyselinou glykolovou, kyselinou hydroxynaftoovou, kyselinou 2-hydroxyetánsulfónovou, kyselinou mliečnou, kyselinou maleínovou, kyselinou jablčnou, kyselinou malónovou, kyselinou mandľovou, kyselinou metánsulfónovou, kyselinou mukónovou, kyselinou 2-naftalénsulfónovou, kyselinou propionovou, kyselinou salicylovou, kyselinou sukcínovou, kyselinou vínou, kyselinou p-toluénsulfónovu, kyselinou trimetyloctovou, kyselinou trifluóroctovou a podobne.
- (2) Soli, ktoré sa tvoria tým, že sa kyslý protón prítomný

v materskej zlúčenine nahradí kovovým iónom, napr. iónom alkalického kovu alebo iónom alkalickéj zeminy či iónom hliníka, alebo sa koordinuje s organickou alebo anorganickou bázou. Prijateľné organické báze zahŕňujú dietanolamín, etanolamín, *N*-metylglukamín, trietanolamín, trimetylamín a podobne. Prijateľné anorganické báze zahŕňujú hydroxid hlinitý, hydroxid vápenatý, hydroxid draselný, uhličitan sodný a hydroxid sodný.

Výhodné farmaceuticky prijateľné soli sú soli vytvorené z kyseliny octovej, kyseliny trifluóroctovej, kyseliny chlorovodíkovej, kyseliny sírovej, kyseliny metánsulfónovej, kyseliny maleínovej, kyseliny fosforečnej, kyseliny vínnej, kyseliny citrónovej, sodíka, draslíka, vápnika, zinku a horčíka.

Malo by byť zrejmé, že všetky odkazy na farmaceuticky prijateľné soli zahŕňajú adičné formy (solváty) alebo kryštalické formy (polymorfy), ako sa tu definujú, rovnakej kyslej adičnej soli.

„Solváty“ znamenajú adičné formy rozpúšťadiel, ktoré obsahujú buď stechiometrické alebo nestechiometrické množstvo rozpúšťadla. Niektoré zlúčeniny majú tendenciu zachytávať fixný molárny pomer molekúl rozpúšťadla vo svojej kryštalickej mriežke v tuhom stave, a takto vytvárať solváty. Keď je rozpúšťadlom voda, vytvorenými solvátmi sú hydráty, keď je rozpúšťadlom alkohol, vytvorenými solvátmi sú alkoholáty. Hydráty sa vytvárajú pomocou spojenia jednej alebo viacerých molekúl vody s jednou z látok, v ktorej si voda zachováva svoj molekulový stav ako H_2O , pričom také spojenie je schopné vytvárať jeden alebo viaceré hydráty.

„Preliečivo“ znamená farmakologicky neaktívnu formu

zlúčeniny, ktorá sa musí po podaní subjektu metabolizovať *in vivo*, napr. pomocou biologických tekutín alebo enzýmov, na farmakologicky aktívnu formu zlúčeniny, aby sa vytvoril požadovaný farmakologický účinok. Preliečivá zlúčeniny vzorca I sa pripravujú modifikáciou jednej alebo viacerých funkčných skupín prítomných v zlúčenine vzorca I takým spôsobom, že modifikácia alebo modifikácie sa môže odštiepiť *in vivo*, aby sa uvoľnila materská zlúčenina. Preliečivá zahŕňajú zlúčeniny vzorca I, kde sa voľná hydroxy, amino, tio, karboxylová alebo karbonylová skupina v zlúčenine vzorca I viaže na akúkoľvek skupinu, ktorá sa môže odštiepiť *in vivo*, aby sa obnovila voľná hydroxy, amino, tio, karboxylová alebo karbonylová skupina. Príklady preliečiv zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na estery (napr. deriváty acetátov, dialkylaminoacetátov, formiátov, fosfátov, sulfátov a benzoátov) a karbamáty hydroxylových funkčných skupín (napr. *N,N*-dimetylkarbonyl), estery karboxylových funkčných skupín (napr. etylester, estery morfolino-etanolu), *N*-acyl deriváty (napr. *N*-acyl), *N*-Mannichové báze, Schiffové báze a enaminóny amino funkčných skupín, oxímy, acetály, ketály a enolestery ketónov a funkčné skupiny aldehydov v zlúčeninách vzorca I a podobne.

Preliečivo sa môže metabolizovať pred absorpciou, behom absorpcie, po absorpcii alebo na špecifickom mieste. Aj keď u mnohých zlúčenín dochádza k metabolizmu primárne v pečeni, takmer všetky ostatné tkanivá a orgány, osobitne pľúca, sú schopné uskutočniť rozličné stupne metabolizmu. Forma preliečiva sa môže napríklad využiť na zlepšenie biologickej dostupnosti, na zlepšenie prijateľnosti u subjektu, napríklad maskovaním alebo znížením nepríjemných charakteristík, napríklad horkej chuti alebo dráždivosti gastrointestinálneho traktu, na zmenu rozpustnosti, napríklad pri intravenóznom použití, na poskytnutie prolongujúceho alebo trvalého uvoľňovania alebo dopravovania, na uľahčenie prípravy

prípravku alebo zaistenie dopravy zlúčeniny na špecifické miesto. Keď sa tu hovorí o zlúčenine, myslia sa tým tiež formy preliečiva zlúčeniny. Preliečiva popisujú práce: Richard B. Silver: *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, San Diego, 1992, kapitola 8: „Prodrugs and Drug delivery Systems“ str. 352-401; *Design of Prodrugs*, v redakcii H. Bundgaard, Elsevier Science, Amsterdam 1985; *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, E. B. Roche (editor), American Pharmaceutical Association, Washington, 1977 a *Drug Delivery Systems*, R. L. Juliano (editor), Oxford University Press, Oxford 1980.

„Subjekt“ značí cicavca a iných živočíchov. Cicavce predstavujú akéhokoľvek člena triedy cicavcov, vrátane, ale nie obmedzené na ľudí, primáty, napríklad šimpanze a ďalšie opice a druhy opíc, hospodárske zvieratá, napr. dobytok, kone, ovce, kozy a bravy; domestikované zvieratá, napríklad králiky, psy a mačky; laboratórne zvieratá, vrátane hlodavcov, napríklad potkany, myši, morčatá a podobne. Príklady iných živočíchov ako sú cicavce zahrnujú, ale nie sú obmedzené na vtáky a podobne. Výraz „subjekt“ nevyjadruje konkrétny vek alebo pohlavie.

„Terapeuticky účinné množstvo“ znamená množstvo zlúčeniny, ktoré pri aplikácii subjektu na liečenie chorobného stavu postačuje k tomu, aby ovplyvnilo také liečenie chorobného stavu. „Terapeuticky účinné množstvo“ sa bude meniť v závislosti na zlúčenine, stavu choroby, ktorá sa má liečiť, na kritickosti alebo liečenej chorobe, na veku a relatívnom zdraví subjektu, na ceste a forme aplikácie, na úsudku príslušného lekárskeho alebo veterinárneho praktika a na iných faktoroch.

„Chorobný stav“ znamená akúkoľvek chorobu, podmienku,

symptóm alebo indikáciu.

V prihláške sa používajú nasledujúce skratky s nižšie uvedeným významom:

Alk	alkylová skupina
Boc	<i>N</i> -terc-butoxykarbonyl
<i>m</i> -CPBA	kyselina <i>m</i> -chlórperoxybenzoová
DTB	di-terc-butyldikarbonát
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamid
DMFDMA	<i>N,N</i> -dimetylformamid-dimetylacetál
DMSO	dimetylsulfoxid
L	odstupujúca skupina
Oxon TM	peroxymonosulfát draselný
P	ochranná skupina
TFA	kyselina trifluóroctová
THF	tetrahydrofurán

V prihláške použité názvoslovie vychádza celkovo z počítačového systému AUTONOM v. 4,0, Beilstein Institute, na vytváranie systematického názvoslovia IUPAC. Pretože by však striktné zachovávanie týchto doporučení viedlo k podstatným zmenám názvov v dôsledku prostej zmeny jedného substituenta, volia sa pre zlúčeniny názvy tak, aby zachovávali dôslednosť názvoslovia pre základnú štruktúru molekuly.

Napríklad zlúčenina vzorca I, kde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 sú vodík, R^1 je fenylsulfonyl a R^7 je piperazinylyl sa pomenuje 3-benzénsulfonyl-7-piperazín-1-yl-1*H*-indol.

Aj keď sa vyššie uvádza najširšia definícia tohto vynálezu, určitým zlúčeninám vzorca I alebo ich jednotlivým

izomérom, racemickým či neracemickým zmesiam izomérov alebo ich farmaceuticky prijateľným soliam či solvátom sa dáva prednosť:

R^1 je $-S(O)_{0-2}-A$, kde A je aryl alebo heteroaryl. Iné výhodné zlúčeniny sú tie, kde R^1 je prednostne $-S(O)_{0-2}-A$, kde A je fenyl voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, halo a haloalkyl. Ďalšie výhodné zlúčeniny sú tie, kde R^1 je prednostne $-S(O)_2-A$, kde A je fenyl voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, halo a haloalkylu. Ďalšie výhodné zlúčeniny sú tie, kde R^1 je prednostne $-S-A$, kde A je fenyl voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, halo a haloalkyl.

V ďalšom výhodnom uskutočnení je R^1 prednostne $-S(O)_{0-2}-A$, kde A je heteroaryl, R^1 je výhodnejšie $-S(O)_2-A$, kde A je pyridyl alebo benzotiazolyl.

R^2 a R^3 sú výhodne vodík alebo C_{1-6} -alkyl.

R^4 je výhodne vodík.

R^8 je výhodne vodík alebo C_{1-10} -alkyl a R^9 a R^{10} sú výhodne vodík.

Vo výhodnom uskutočnení je R^7 piperazinylová skupina všeobecného vzorca B, kde W je atóm dusíka a R^5 a R^6 sú vodík.

V ďalšom výhodnom uskutočnení je R^5 piperazinylová skupina všeobecného vzorca B, kde W je atóm dusíka a R^5 a R^6 sú vodík.

Príklady osobitne výhodných zlúčenín alebo ich jednotlivých izomérov, racemických či neracemické zmesi izomérov alebo ich farmaceuticky prijateľných solí či solvátov zahŕňujú:

3-benzénsulfonyl-7-piperazín-1-yl-1H-indol,
 3-benzénsulfonyl-1-metyl-7-piperazín-1-yl-1H-indol,
 3-benzénsulfonyl-2-metyl-7-piperazín-1-yl-1H-indol,
 3-(4-chlórbenzénsulfonyl)-2-metyl-7-piperazín-1-yl-1H-indol,
 3-(4-metoxybenzénsulfonyl)-2-metyl-7-piperazín-1-yl-1H-indol,
 3-benzénsulfonyl-5-piperazín-1-yl-1H-indol,
 7-piperazín-1-yl-3-(pyridín-4-sulfonyl)-1H-indol,
 7-piperazín-1-yl-3-(pyridín-2-sulfonyl)-1H-indol,
 1-metyl-7-piperazín-1-yl-3-(pyridín-2-sulfonyl)-1H-indol,
 3-benzénsulfonyl-7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-1H-indol,
 3-benzénsulfonyl-1-metyl-5-piperazín-1-yl-1H-indol,
 3-(3,4-dichlórbenzénsulfonyl)-7-piperazín-1-yl-1H-indol,
 2-(7-piperazín-1-yl-1H-indol-3-sulfonyl)-benzotiazol,
 3-(4-fluórbenzénsulfonyl)-2-metyl-7-piperazín-1-yl-1H-indol,
 3-(4-fluórbenzénsulfonyl)-7-piperazín-1-yl-1H-indol,
 3-benzénsulfonyl-7-piperidín-4-yl-1H-indol,
 7-piperazín-1-yl-3-(toluén-4-sulfonyl)-1H-indol,
 3-(3,5-dichlórbenzénsulfonyl)-7-piperazín-1-yl-1H-indol,
 3-(3-chlórbenzénsulfonyl)-7-piperazín-1-yl-1H-indol,
 3-(2-chlórbenzénsulfonyl)-7-piperazín-1-yl-1H-indol,
 7-piperazín-1-yl-3-(2-trifluórmetylbenzénsulfonyl)-1H-

indol,

1-metyl-7-piperazín-1-yl-3-(2-trifluórmetylbENZÉN-sulfonyl)-1*H*-indol,

3-(4-fluórbENZÉNSulfonyl)-1-metyl-7-piperazín-1-yl-1*H*-indol,

1-metyl-7-piperazín-1-yl-3-(pyridín-2-sulfonyl)-1*H*-indol,

1-metyl-7-piperazín-1-yl-3-(3-trifluórmetylbENZÉN-sulfonyl)-1*H*-indol,

3-(2-chlórbENZÉNSulfonyl)-1-metyl-7-piperazín-1-yl-1*H*-indol,

3-(3-chlórbENZÉNSulfonyl)-1-metyl-7-piperazín-1-yl-1*H*-indol,

3-bENZÉNSulfonyl-1-metyl-7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-1*H*-indol,

3-(2,3-dichlórfenylsulfonyl)-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol,

3-(2,3-dichlórbENZÉNSulfonyl)-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol,

3-(2,3-dichlórbENZÉNSulfonyl)-1-metyl-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol,

1-metyl-5-piperazín-1-yl-3-(3-trifluórmetylbENZÉN-sulfonyl)-1*H*-indol,

5-piperazín-1-yl-3-(4-trifluórmetylbENZÉNSulfonyl)-1*H*-indol,

3-(4-chlórbENZÉNSulfonyl)-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol,

3-(3,5-dichlórbENZÉNSulfonyl)-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol,

3-(3,5-dichlórbENZÉNSulfonyl)-1-metyl-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol,

3-fenylsulfonyl-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol,

3-(2-chlórbENZÉNSulfonyl)-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol,

3-(4-fluórbENZÉNSulfonyl)-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol,

3-(4-fluórbenzénsulfonyl)-1-metyl-5-piperazín-1-yl-1H-indol,

3-(2-chlórbenzénsulfonyl)-1-metyl-5-piperazín-1-yl-1H-indol,

3-(3,4-dichlórbenzénsulfonyl)-7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-1H-indol,

3-(2-chlórbenzénsulfonyl)-7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-1H-indol,

3-(3-chlórbenzénsulfonyl)-7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-1H-indol,

3-(2,4-dichlórbenzénsulfonyl)-7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-1H-indol,

3-(3,5-dichlórbenzénsulfonyl)-7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-1H-indol,

7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-3-(2-trifluórmetylbenzénsulfonyl)-1H-indol a

3-fenylsulfanyl-7-piperazín-1-yl-1H-indol.

Ukázalo sa, že zlúčeniny vzorca I majú dobrú afinitu k receptoru 5-HT₆. Výhodné zlúčeniny vykazujú pK_i > 8,0.

Zlúčenina	pK _i
3-benzénsulfonyl-7-piperazín-1-yl-1H-indol	9,28
3-benzénsulfonyl-2-metyl-7-piperazín-1-yl-1H-indol	9,47
3-(4-chlórbenzénsulfonyl)-2-metyl-7-piperazín-1-yl-1H-indol,	8,49
3-(4-metoxibenzénsulfonyl)-2-metyl-7-piperazín-1-yl-1H-indol,	7,77
7-piperazín-1-yl-3-(pyridín-4-sulfonyl)-1H-indol	7,16
3-benzénsulfonyl-7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-1H-indol	10,0
3-(3,4-dichlórbenzénsulfonyl)-7-piperazín-1-yl-1H-indol	9,09
2-(7-piperazín-1-yl-1H-indol-3-sulfonyl)-benzotiazol	9,05

Zlúčenina	pK _i
3-(4-fluórbenzénsulfonyl)-7-piperazín-1-yl-1H-indol	9,37
3-benzénsulfonyl-7-piperidín-4-yl-1H-indol	9,47
7-piperazín-1-yl-3-(2-trifluórmetylbenzénsulfonyl)-1H-indol	9,45
3-(4-fluórbenzénsulfonyl)-1-metyl-7-piperazín-1-yl-1H-indol	7,65
3-(2,3-dichlórfenylsulfanyl)-5-piperazín-1-yl-1H-indol	9,42
3-benzénsulfonyl-1-izopropyl-5-piperazín-1-yl-1H-indol	8,80
3-(2,6-dichlórfenylsulfanyl)-5-piperazín-1-yl-1H-indol	9,31
3-fenylsulfanyl-7-piperazín-1-yl-1H-indol	8,20
6-piperazín-1-yl-3-(pyridín-2-sulfonyl)-1H-indol	8,09
3-(3-chlórbenzylsulfonyl)-1-metyl-5-piperazín-1-yl-1H-indol	9,36
1-metyl-5-piperazín-1-yl-3-(pyridín-2-sulfonyl)-1H-indol	7,64
3-(3-chlórbenzylsulfonyl)-7-piperidín-1-yl-1H-indol	9,11
3-(4-fluórbenzylsulfonyl)-7-(1-metyl-piperidín-4-yl)-1H-indol	7,80
3-(3,4-dichlórbenzénsulfonyl)-5-piperazín-1-yl-1H-indol	9,40

Zlúčeniny predloženého vynálezu sa môžu pripravovať spôsobmi znázornenými v ilustratívnych syntetických reakčných schémach, ktoré sú ukázané a opísané nižšie.

Východzie látky a reakčné činidlá použité na prípravu týchto zlúčenín sú všeobecne buď dostupné od komerčných dodávateľov, napríklad Aldrich Chemical Co., alebo sa pripravujú spôsobmi známymi odborníkom v technike sledovaním postupov zverejnených v literatúre, napríklad *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Wiley & Sons: New York, 1991, zv. 1-15; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, zv. 1-5 a dodatky; a *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 1991, zv. 1-40. Nasledujúce syntetické reakčné schémy sú len ilustráciou niektorých spôsobov, pomocou ktorých sa môžu zlúčeniny

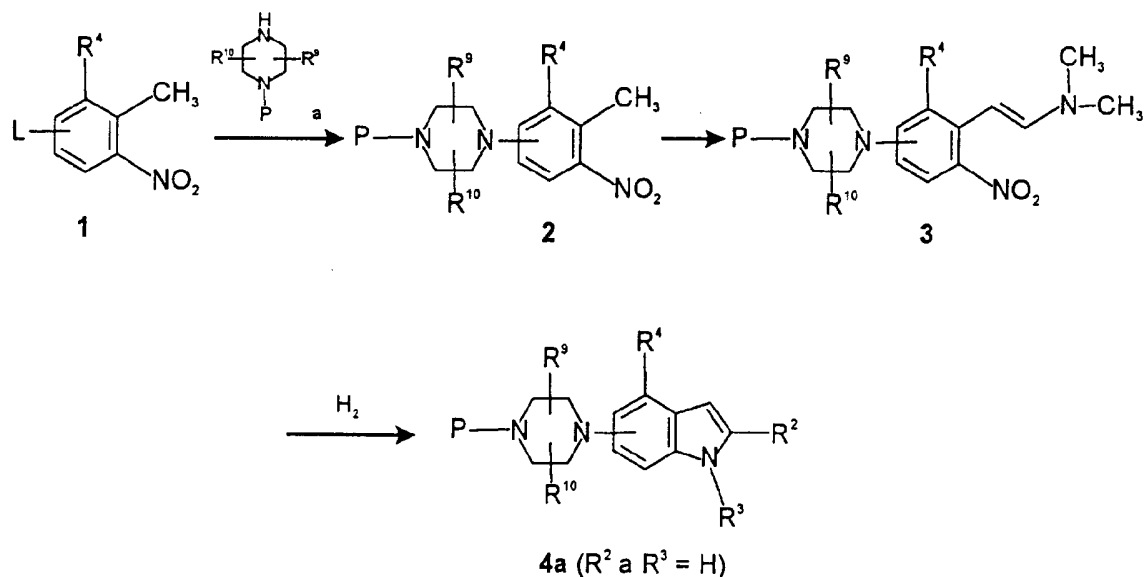
predloženého vynálezu syntetizovať, a sú možné rozličné modifikácie týchto syntetických reakčných schém a budú inšpirovať odborníka v technike, ktorý sa zoznámí s objavom obsiahnutým v tejto prihláške.

Východzie látky a medziprodukty schém syntetických reakcií sa môžu izolovať a čistiť, keď sa tak žiada, s použitím obvyklých techník zahŕňajúcich, ale nie obmedzených na filtráciu, destiláciu, kryštalizáciu, chromatografiu apod. Také látky sa môžu charakterizovať obvyklými spôsobmi, vrátane fyzikálnych konštánt a spektrálnych údajov.

Pokiaľ sa nešpecifikuje niečo opačné, prebiehajú tu opisované reakcie za atmosférického tlaku a teploty v rozmedzí od asi -78°C do asi 150°C , výhodnejšie od asi 0°C do asi 125°C a najvýhodnejšie a najpohodlnejšie pri laboratórnej (alebo okolitej) teplote, napr. asi 20°C .

Schéma A

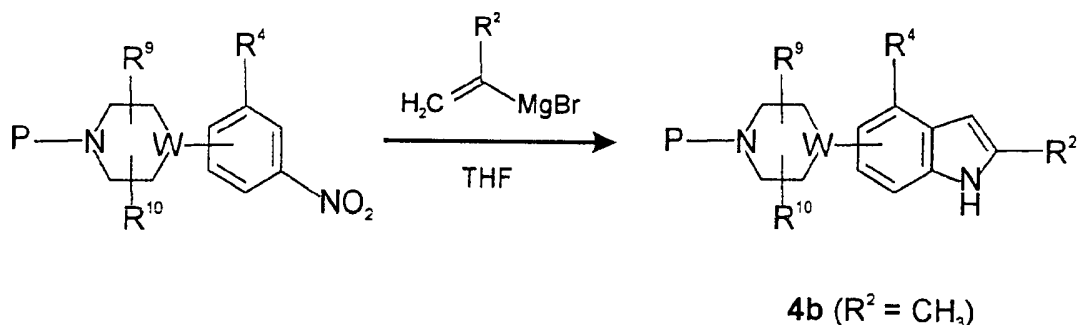
Schéma A opisuje spôsob prípravy piperazinylových indolov.



O-nitrotoluény substituované chránenou piperazinylovou skupinou na fenylovom kruhu sa môžu konvertovať na 2-nesubstituované indoly (4a, R^2 a $R^3 = H$, P je ochranná skupina) cestou syntézy Leimgruber-Batcho, ako sa opisuje v *Organic Synthesis Collective Volume 7*, str. 34 a v *Heterocycles*, 1984, **22**, str. 195. O-nitrotoluény (2) sa kondenzujú s dimetyl- alebo dietylacetáлом *N,N*-dimetylformamidu, *tert*-butoxy-bis(dimetylamino)-metánom a podobne vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad DMF, voliteľne v prítomnosti pridaného amínu, napríklad pyrolidínu, za poskytnutia dialkylaminonitrostyrénu (3). Redukcia nitrostyrénu na indol (4a, R^2 a $R^3 = H$) sa môže uskutočniť radom spôsobov, napríklad katalytickou hydrogenizáciou, prenosovou hydrogenizáciou alebo pomocou chemických redukčných činidiel, ako sú chlorid titanitý, kovové železo alebo kovový zinok.

Nitrotoluénové prekursorzy v polohe 1 chráneného 4-piperazinylu pre indolovú syntézu Leimgruber-Batcho sa môžu pripraviť nukleofilným nahradením nitrobenzénu odstupujúcou skupinou, napríklad skupinou halo alebo trifluórmétánsulfonyloxy s vhodným piperazínom chráneným v polohe 1 všeobecného vzorca (a), kde P je ochranná skupina, ako sa popisuje v *Synthesis*, 1990, str. 1145 pre nahradenie 2-trifluórmétánsulfonyloxy-nitrobenzénu 1-benzylpiperazínom. Ďalšie vhodné ochranné skupiny zahŕňujú *N-tert*-butoxykarbonyl (Boc), karbobenzyloxy (Cbz), karbetoxy, acetyl, benzoyl a formyl skupiny.

Alebo sa vo výmennej reakcii môže použiť piperazín, ako sa opisuje v *J. Med. Chem.*, 1999, **42**, str. 4794 pre prípravu 1-(2-nitrofenyl)piperazínu a vzniklý nitrofenylpiperazín sa môže ochrániť obvyklými spôsobmi, napríklad pomocou reakcie s di-*tert*-butyldikarbonátom za poskytnutia Boc derivátu.



Piperazinyln-indoly alebo piperidyl-indoly sa tiež môžu pripraviť pomocou Bartoliho indolovej syntézy, ktorá sa opisuje v *Tetrahedron Letter*, 1989, 30, 2129. Vhodne chránené 2-piperazinyln- alebo 2-piperidyl-nitrobenzény reagujú s vinylovým Grignardovým činidlom v THF za poskytnutia indolu (4b) v jednom kroku. Touto cestou sa môžu pripraviť 2-alkyl substituované indoly, ktoré nie sú dostupné prostredníctvom syntézy Leimgruber-Batcho.

Piperazinyln-indoly sa tiež môžu pripraviť z odpovedajúceho aminoindolu pomocou reakcie aminoskupiny s bis-chlóretylamínom alebo jeho vhodne chráneným derivátom, ako je dobre známe v technike. Príprava 7-(1-piperazinyln)indolu reakciou 7-aminoindolu s bis-chlóretylamínom sa napríklad opisuje v patente WO 94/15919.

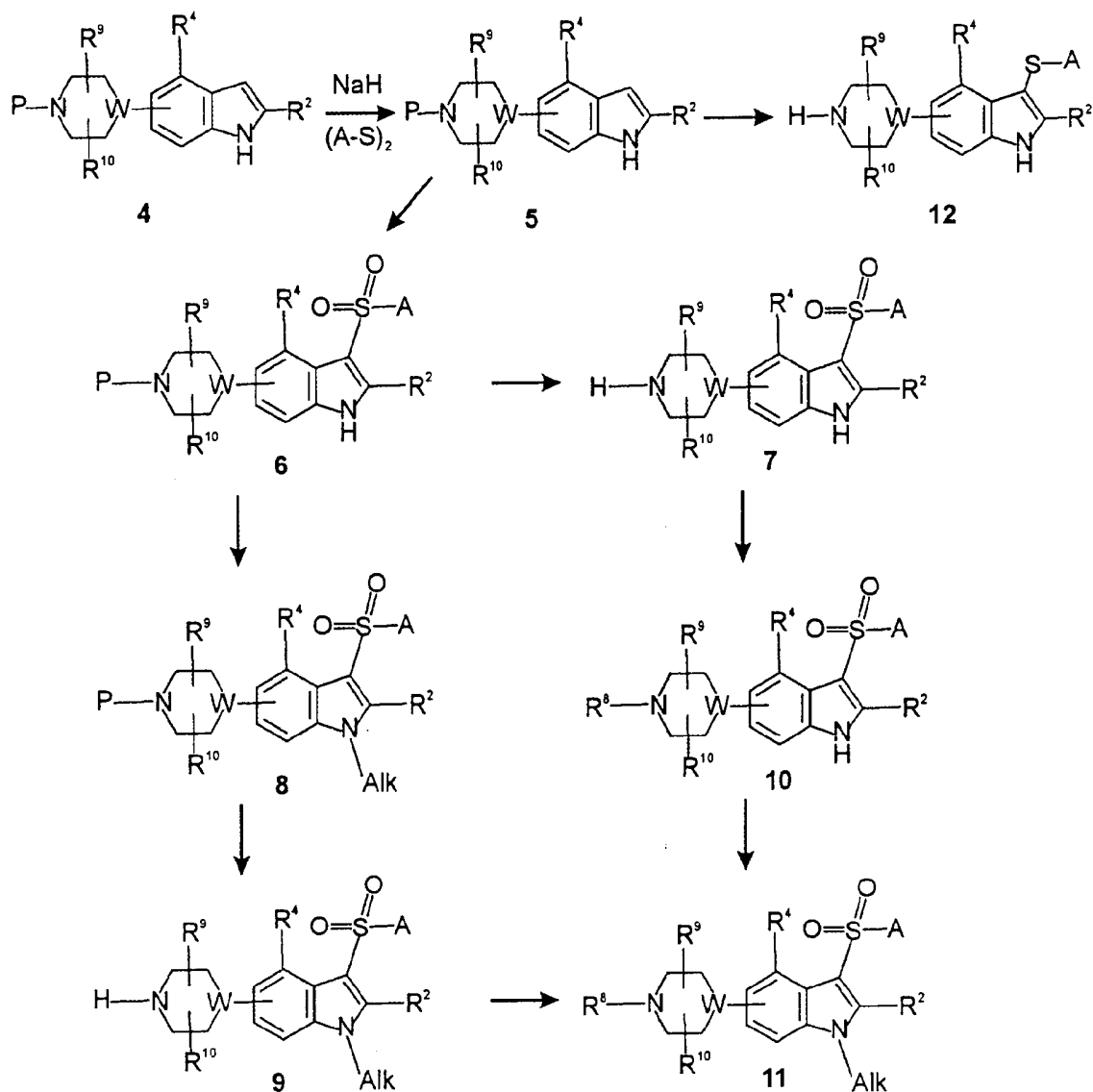
Piperazinyln-indoly sa tiež môžu pripraviť z o-nitro-fenylacetonitrilov, ako sa opisuje pre prípravu 7-(4-karbetoxy-piperazín-1-yl)indolu v UK patentovej prihláške GB 2097790.

Piperazinyln-indoly sa tiež môžu pripraviť z odpovedajúceho brómindolu pomocou paládiom katalyzovanej kondenzačnej reakcie s vhodne chráneným piperazínom, napríklad Boc-piperazínom (Buchwaldova reakcie).

Piperidyl-indoly sa môžu pripraviť pomocou konverzie vhodne chráneného haloindolu na lítiový derivát s nasledujúcou kondenzáciou s vhodne chráneným 4-piperidónom a následnou dehydratáciou a redukcíu olefinu.

Schéma B

Schéma B opisuje spôsoby prípravy zlúčenín vzorca I, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} a A sú rovnaké, ako sa definovali vyššie.



3-Aryl- alebo 3-heteroaryl-sulfanylindoly všeobecného vzorca (5), kde P je ochranná skupina a W je -CH- alebo N, sa pripravili reakciou sodnej soli indolu s diaryl- alebo diheteroaryldisulfidom, ako sa opisuje v *Synthesis*, 1988, str. 480. Diaryl- alebo diheteroaryldisulfidy sú komerčne dostupné alebo sa môžu ľahko pripraviť oxidáciou odpovedajúcich aryl- alebo heteroaryltiolov prostriedkami dobre známymi odborníkom v technike.

Odstránením ochrannej skupiny (P) z piperazínu alebo piperidínu všeobecného vzorca (5) za štandardných podmienok sa môžu získať zlúčeniny vzorca (12).

Oxidácia aryl- alebo heteroarylsulfanylovej skupiny na aryl- alebo heteroarylsulfonylovú skupinu sa môže uskutočniť vhodným oxidačným činidlom, napríklad peroxymono-sulfátom draselným (OxonTM), kyselinou 3-chlórperoxybenzoovou, kyselinou peroxyoctovou, peroxidom vodíka, ozónom a podobne. Ocení sa, že niektoré z týchto oxidačných činidiel oxidujú piperazinylový dusík tiež na N-oxid. V týchto prípadoch je možné spätnú redukciu N-oxidu na materský piperazín všeobecného vzorca (6) zaistiť vhodným redukčným činidlom, napríklad vodíkom (katalytickou hydrogenizáciou), trifenyl-fosfínom a podobne.

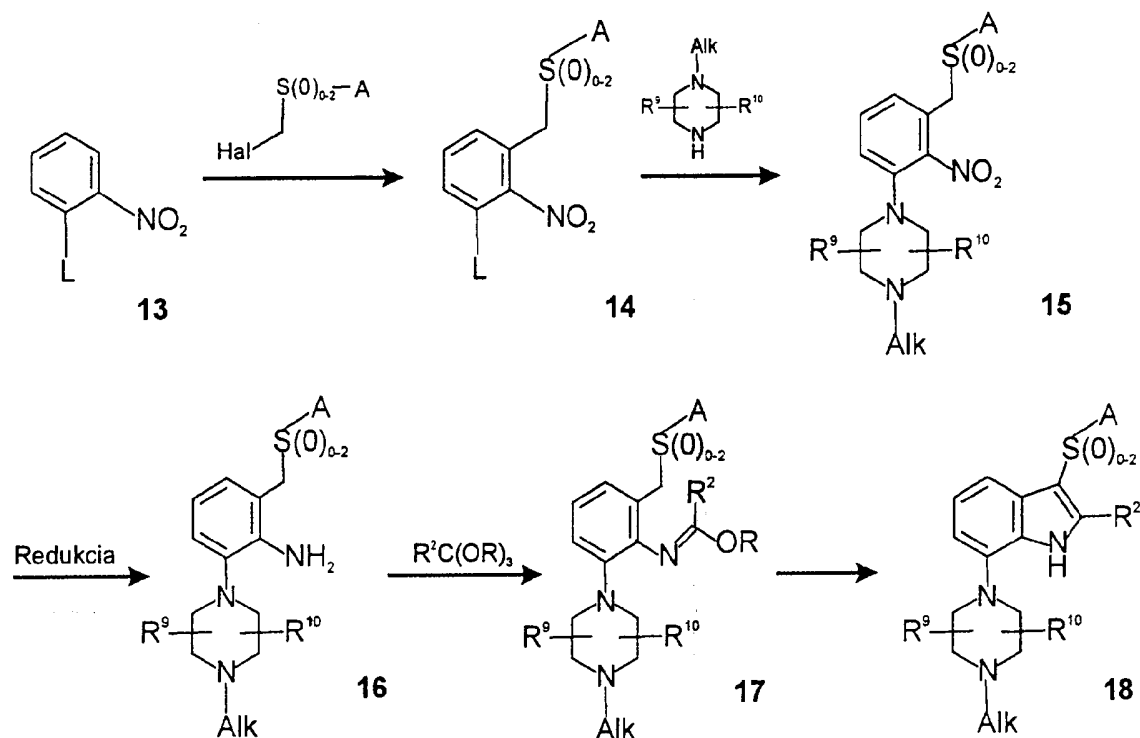
Odstránenie ochrannej skupiny (P) z piperazínu alebo piperidínu všeobecného vzorca (6) sa urobí za štandardných podmienok, napr. odštiepením Boc skupiny pomocou reakcie so silnou kyselinou, napríklad kyselinou trifluóroctovou vo vhodnom rozpúšťadle, ako sú dichlórmetán alebo kyselina chlorovodíková vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad vo vode, v etanole alebo v etylacetáte, za poskytnutia zlúčenín všeobecného vzorca (7).

Deriváty všeobecného vzorca (8) substituované v polohe 1, kde Alk je alkylová skupina, sa pripravili pomocou alkylácie sodnej soli materského indolu všeobecného vzorca (6) s vhodným alkylačným činidlom, ako je alkylhalogenid alebo alkylsulfonát vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v tetrahydrofuráne alebo DMF, za poskytnutia zlúčenín všeobecného vzorca (9).

Spojením zlúčenín všeobecného vzorca (7) alebo (9) s karboxylaldehydom za redukčných podmienok aminácie sa môžu získať zlúčeniny (10) alebo (11), kde R^8 je skupina C_{1-10} -alkyl.

Schéma C

Schéma C opisuje alternatívny spôsob prípravy zlúčeniny vzorca I, kde R^1 je $-SO_2-A$, R^8 je C_{1-10} -alkyl, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 sú vodík a A je rovnaké, ako sa definovali vyššie.



Nitrobenzény vzorca 14 sa môžu pripraviť z nitrobenzénov vzorca 13 s derivátom halometánu, napríklad halometánsulfonyl-

benzénu, halometánsulfinylbenzénu alebo halometánsulfanylbenzénu v prítomnosti silnej zásady, napríklad *tert*-butoxidu draselného, hydroxidu sodného, hydroxidu lítneho alebo nátriummetoxidu, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad THF. Nukleofilné nahradenie odstupujúcej skupiny L, akou je halo skupina, v nitrobenzéne vzorca 14 skupinou 1-alkylpiperazín môže poskytnúť nitrobenzénovú zlúčeninu vzorca 15. Redukcia nitroskupiny rozličnými spôsobmi dobre známymi v technike, ako je katalytická hydrogenizácia, výhodne v prítomnosti Pearlmanovho katalyzátora (hydroxid paládnatý) vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad THF, môže poskytnúť amín vzorca 16. Adícia ortoesteru všeobecného vzorca $R^2C(OR)_3$, kde R je alkylová skupina a R^2 je vodík alebo alkyl, v prítomnosti kyseliny, napríklad kyseliny *p*-toluénsulfónovej, s následnou kryštalizáciou sa môže získať indol vzorca 18, kde R^2 je vodík alebo alkyl.

Zlúčeniny vynálezu majú selektívnu afinitu k receptoru 5-HT₆ a vďaka tomu možno očakávať, že budú užitočné pre liečenie určitých porúch CNS, napríklad Parkinsonovej choroby, Huntingtonovej choroby, úzkosti, depresie, maniodepresie, psychózy, epilepsie, obsesne-kompulzívnych ťažkostí, migrény, Alzheimerovej choroby (posilnenie poznávacej pamäti), poruchy spánku, poruchy s prijímaním potravy, ako je anorexia a bulímia, záchvatov paniky, deficitu pozornosti spojeného s hyperaktivitou (ADHD), ťažkostí s deficitom pozornosti (ADD), abstinenčných príznakov pri drogovej závislosti napríklad na kokaíne, alkohole, nikotíne a benzodiazepínoch, schizofrénie a tiež ťažkostí spojených s miechovou traumou a/alebo poranením hlavy, napríklad hydrocefalus. Od takých zlúčenín možno očakávať, že budú užitočné tiež pri liečení určitých GI (gastrointestinálnych) porúch, napríklad funkčnej poruchy čreva alebo syndrómu podráždenia čreva (IBS), ako aj pri liečení obezity.

Farmakológia zlúčenín vynálezu sa určila spôsobmi známymi v technike. Techniky *in vitro* pre určenie afínit testovaných zlúčenín k 5-HT₆ receptoru na väzbách rádioaktívneho ligandu a funkčné skúšky sa opisujú v príklade 15.

Predložený vynález zahrnuje farmaceutické kompozície obsahujúce aspoň jednu zlúčeninu predloženého vynálezu alebo jej jednotlivý izomér, racemickú alebo neracemickú zmes izomérov alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ či solvát, spoločne s najmenej jedným farmaceuticky prijateľným nosičom a voliteľne inými terapeutickými a/alebo profylaktickými zložkami.

Zlúčeniny predloženého vynálezu sa môžu všeobecne aplikovať v terapeuticky aktívnom množstve pomocou akéhokoľvek prijateľného spôsobu pre aplikáciu činidiel, ktorý je podobne osožný. Vhodné denné dávky sa typicky pohybujú od 1 do 500 mg, výhodne od 1 do 100 mg a najvýhodnejšie od 1 do 30 mg, v závislosti na rade faktorov, napríklad kritickosti choroby, ktorá sa má liečiť, na veku a relatívnej zdravotnej kondícii subjektu, účinku použitej zlúčeniny, ceste podávania, indikácii, vo vzťahu ku ktorej sa podávanie smeruje a na skúsenosti praktického zdravotníka a na tom, čo on uprednostňuje. Odborník v technike liečenia takých chorôb bude schopný, bez prílišného experimentovania a pri spoliehaní sa na osobné znalosti a opis v tejto prihláške, zistiť terapeuticky účinné množstvo zlúčenín predloženého vynálezu pre konkrétnu chorobu.

Zlúčeniny predloženého vynálezu sa budú všeobecne aplikovať ako farmaceutické prípravky zahrnujúce vhodné formy podávania pre orálne (vrátane bukkálneho a sublinguálneho), rektálne, nazálne, topické, pulmonárne, vaginálne alebo parenterálne (vrátane podávania intramuskulárneho, intraarteriálneho, intratekálneho, subkutánneho a intravenózneho) alebo vo forme

vhodnej pre aplikáciu pomocou inhalácie alebo insuflácie. Všeobecne výhodným spôsobom aplikácie je orálne podávanie s použitím vyhovujúceho denného dávkovacieho režimu, ktorý sa môže nastaviť podľa stupňa ťažkostí.

Zlúčenina alebo zlúčeniny predloženého vynálezu, spoločne s jedným alebo viacerými pomocnými látkami, nosičmi alebo riedidlami, sa môžu formulovať ako farmaceutické kompozície a jednotkové dávky. Farmaceutické kompozície a jednotkové dávkové formy môžu obsahovať obvyklé zložky v obvyklých proporciách, s ďalšími aktívnymi zlúčeninami či základmi alebo bez nich a jednotkové dávkové formy môžu obsahovať akékoľvek účinné množstvo aktívnej zložky odpovedajúce tomu, aby sa využil zamýšľaný rozsah dennej dávky. Farmaceutické kompozície sa môžu použiť ako pevné látky, napríklad tabletky, plnené kapsuly, polotuhé látky, prášky, prípravky s trvalým uvoľňovaním aktívnej látky alebo ako kvapaliny, napríklad roztoky, suspenzie, emulzie, elixíry, prípadne plnené kapsuly pre perorálne použitie; alebo vo forme čípkov pre rektálnu alebo vaginálnu aplikáciu; alebo vo forme sterilných injekčných roztokov pre parenterálne použitie. Prípravky obsahujúce okolo jedného (1) miligramu aktívnej zložky alebo širšie povedané asi 0,01 až asi sto (100) miligramov na tabletu patria medzi vhodné reprezentatívne formy dávkových jednotiek.

Zlúčeniny predloženého vynálezu sa môžu pripravovať v širokom rozpätí orálnych aplikačných dávkových foriem. Farmaceutické kompozície a dávkové formy môžu ako aktívnu zložku obsahovať zlúčeninu alebo zlúčeniny predloženého vynálezu alebo jej či ich farmaceuticky prijateľnú soľ alebo soli. Farmaceuticky prijateľnými nosičmi môžu byť buď pevné látky alebo kvapaliny. Prípravky pevných látkových foriem zahŕňujú prášky, tabletky, pilulky, kapsuly, obľátky, čípky

alebo rozptýlitelné granule. Pevným nosičom môže byť jedna alebo viacero látok, ktoré môžu tiež pôsobiť ako riedidlá, príchute, rozpúšťacie činidlá, mazivá, suspenzačné činidlá, spojivá, konzervačné prípravky, prostriedky ovplyvňujúce rozpadavosť tabletiiek alebo látky tvoriace puzdro kapsúl. V práškových formách nosič všeobecne predstavuje jemne rozomletú pevnú látku vo forme zmesi s jemne rozomletou aktívnou zložkou. V tabletkách sa aktívna zložka všeobecne zmieša vo vhodných proporciách s nosičom, ktorý má potrebnú spojivovú schopnosť, a stlačuje sa na požadovanú veľkosť a tvar. Prášky a tabletky výhodne obsahujú od asi jedného (1) do asi sedemdesiatych (70) percent aktívnej zlúčeniny. Vhodné nosiče zahŕňujú, ale nie sú obmedzené na uhličitan horečnatý, stearát horečnatý, mastenec, cukor, laktózu, pektín, dexetrín, škrob, želatínu, tragant, metylcelulózu, natriumkarboxymetylcelulózu, vosky s nízkym bodom tavenia, kakaové maslo a podobne. Výraz „príprava“ sa zamýšľa tak, aby zahŕňoval formuláciu aktívnej zlúčeniny s látkou, ktorá vytvára puzdro kapsúl ako nosičom, poskytujúcim kapsulu, v ktorej je aktívna zložka, či už s nosičmi alebo bez nich, obklopená nosičom, ktorý je s ňou združený. Podobne sa zahŕňujú obličky alebo pastilky. Tabletky, prášky, kapsuly, pilulky, obličky a pastilky môžu byť pevnými látkovými formami vhodnými pre perorálnu aplikáciu.

Ďalšie formy vhodné pre perorálnu aplikáciu zahŕňujú prípravky v kvapalnej forme vrátane emulzií, sirupov, elixírov, vodných roztokov, vodných suspenzií alebo prípravky vo forme pevných látok, ktoré sa majú previesť tesne pred použitím na kvapalné prípravky. Emulzie sa môžu pripravovať v roztokoch, napríklad vo vodných roztokoch propylénglykolu alebo môžu obsahovať emulgačné činidlá, napríklad lecitín, monooleát sorbitanu alebo arabskú gumu. Vodné roztoky sa môžu pripraviť rozpustením aktívnej zlúčeniny vo vode s prídavkom

vhodných farbív, príchutí, stabilizačných a zahusťovacích činidiel. Vodné suspenzie sa môžu pripraviť dispergovaním jemne rozomletej aktívnej zlúčeniny vo vode s viskóznou látkou, ako sú prírodné alebo syntetické gummy, živice, metylcelulóza, natriumkarboxymetylcelulóza a iné dobre známe suspenzačné činidlá. Prípravky pevných látkových foriem zahŕňujú roztoky, suspenzie a emulzie a môžu obsahovať navyše k aktívnej zložke farbivá, príchute, stabilizačné činidlá, tlmiace látky, umelé alebo prírodné sladidlá, dispegačné, zahusťovacie, solubilizačné činidlá a podobne.

Zlúčeniny predloženého vynálezu sa môžu formulovať pre parenterálnu aplikáciu (napr. pomocou injekcie, napríklad ako jednorázová injekcia alebo ako kontinuálna infúzia) a môžu byť prítomné v jednotkových dávkových formách v ampulkách, vopred naplnených injekčných striekačkách, infúziách s malým objemom alebo v multidávkových kontajneroch s prídavkom konzervačného činidla. Kompozície môžu mať formy ako suspenzie, roztoky alebo emulzie v olejových alebo vodných nosičoch, napr. roztoky vo vodnom polyetylén glykole. Príklady olejových alebo nevodných nosičov, riedidiel, rozpúšťadiel alebo vehiklov zahŕňujú propylén glykol, polyetylén glykol, rastlinné oleje (napr. olivový olej) a organické estery (napr. etyloléat) použiteľné pre injekcie a môžu obsahovať formulačné činidlá, napríklad konzervačné, zmäčacie, emulgačné alebo suspenzačné, stabilizačné a/alebo dispegačné činidlá. Alebo môže byť aktívna zložka vo forme prášku, získaného aseptickou izoláciou sterilnej pevnej látky alebo pomocou lyofilizácie z roztoku pre prípravu pred použitím s vhodným vehikulom, napríklad sterilnou vodou bez pyrogénu.

Zlúčeniny predloženého vynálezu sa môžu formulovať pre topickú aplikáciu do pokožky ako masti, krémy alebo pleťové vody alebo ako transdermálna náplasť. Krémy a masti sa môžu

napríklad formulovať s vodným alebo olejovým základom s prídavkom vhodného zahusťovacieho a/alebo gelotvorného činidla. Pletové vody sa môžu formulovať s vodným alebo olejovým základom a budú všeobecne tiež obsahovať jedno alebo viacej emulgačných činidiel, stabilizačných činidiel, dispergačných činidiel, suspenzačných činidiel, zahusťovadlá alebo farbivá. Prípravky vhodné pre topickú aplikáciu v ústnej dutine zahŕňujú cukríky obsahujúce aktívne činidlá v príchutovom základe, obvykle v sacharóze, arabskej gume alebo tragante; pastilky obsahujúce aktívnu zložku v inertnom základe, ako je želatína alebo glycerín či sacharóza a arabská guma; a prípravky na vyplachovanie ústnej dutiny obsahujúce aktívnu zložku vo vhodnom kvapalnom základe.

Zlúčeniny predloženého vynálezu možno formulovať pre aplikáciu vo forme čípkov. Najskôr sa roztaví vosk s nízkym bodom tavenia, napríklad zmes glyceridov mastných kyselín alebo kakaové maslo, a aktívna zložka sa homogénne disperguje, napríklad pomocou miešania. Roztavená homogénna zmes sa potom naleje do formičiek s obvyklou veľkosťou a nechá sa vychladnúť a stuhnúť.

Zlúčeniny predloženého vynálezu možno formulovať pre vaginálnu aplikáciu. Pre vhodné použitie sú v technike známe také nosiče ako pesary, tampóny, krémy, gély, pasty, peny alebo spreje, ktoré sa navyše pridávajú k aktívnej zložke.

Zlúčeniny predloženého vynálezu možno formulovať pre nosnú aplikáciu. Roztoky alebo suspenzie sa aplikujú priamo do nosných dierok pomocou obvyklých prostriedkov, napríklad kvapkadlom, pipetou alebo sprejom. Prípravky sa môžu poskytovať v jednej alebo násobnej dávkovej forme. V posledne menovanom prípade kvapkadla alebo pipety sa to dosiahne tým, že sa pacientovi aplikuje vhodný, vopred stanovený objem

roztoku alebo suspenzie. V prípade spreje sa podávanie môže dosiahnuť napríklad prostredníctvom odmernej rozprašovacej pumpy.

Zlúčeniny predloženého vynálezu možno formulovať pre aplikáciu vo forme aerosólu, osobitne do dýchacieho traktu a vrátane intranazálnej aplikácie. Zlúčenina bude mať všeobecne malú veľkosť častíc, napríklad v ráde piatych (5) mikrónov alebo menšiu. Takúto veľkosť častíc možno získať prostriedkami známymi v technike, napríklad pomocou mikronizácie. Aktívna zložka sa dodáva v tlakových obaloch s vhodnou hnacou látkou, takou ako sú chlorofluórové uhľovodíky (CFC), napríklad dichlórdifluórmétán, trichlórfluórmétán alebo dichlórtetrafluóretán, či oxid uhličitý alebo iný vhodný plyn. Aerosól môže príhodne tiež obsahovať povrchovo aktívnu látku, napríklad lecitín. Dávka liečivej látky sa môže riadiť pomocou odmerného ventilu. Alebo sa môžu aktívne zložky poskytovať vo forme suchého prášku, napríklad zmes prášku zlúčeniny vo vhodnom práškovom základe, ako je laktóza, škrob, deriváty škrobu, napríklad hydroxypropylmetylcelulóza a polyvinylpyrolidón (PVP). Práškový nosič vytvorí v nosnej dutine gél. Prášková kompozícia môže byť prítomná v jednotkovej dávke, napríklad v kapsulách alebo nábojoch napríklad zo želatíny alebo v bublinovom balení, z ktorého sa môže prášok aplikovať pomocou inhalačného prístroja.

Keď sa žiada, môžu sa prípravky pripravovať s enterickým poťahom prispôsobeným pre aplikáciu s trvalým alebo riadeným uvoľňovaním aktívnej zložky. Zlúčeniny predloženého vynálezu sa môžu napríklad formulovať pre transdermálne alebo subkutánne uvoľňovacie zariadenie. Tieto uvoľňovacie systémy sú výhodné, keď trvalé uvoľňovanie zlúčeniny je potrebné a keď je rozhodujúce, aby sa vyhovel pacientovi v liečebnom režime. Zlúčeniny v transdermálnych aplikačných systémoch sa často

vkladajú do nosnej pevnej látky, ktorá sa prilepí na kožu. Predmetná zlúčenina sa môže tiež kombinovať s činidlom, ktoré urýchľuje penetráciu, napr. s azónom (1-dodecylazacykloheptán-2-ón). Systémy s trvalým uvoľňovaním sa subkutánne vkladajú do podkožnej vrstvy pomocou chirurgického zákroku alebo injekčne. Subdermálne implantáty opuzdrujú zlúčeninu v lipidovej rozpustnej membráne, napr. silikónovej gume alebo v biologicky odbúrateľných polyméroch, napr. kyseline polymliečnej.

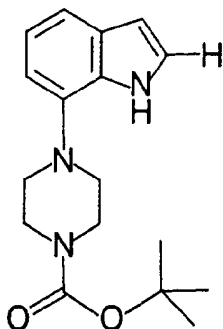
Farmaceutické prípravky sú výhodne v jednotkových dávkových formách. V takých formách sa prípravok ďalej delí na jednotkové dávky obsahujúce primeranú množstvo aktívnej zložky. Forma jednotkovej dávky môže byť baleným prípravkom, pričom balenie obsahuje oddelené množstvá prípravku, napríklad balené tabletky, kapsuly a prášky vo fľaštičkách alebo ampulách. Formou jednotkovej dávky môžu byť tiež samotné kapsuly, tabletky, obličky alebo cukríky alebo to môže byť vhodný počet ktorejkoľvek z týchto foriem v balenej forme.

Ďalšie vhodné farmaceutické nosiče a ich prípravky sú opísané v *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 1995, redakcia E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19. vydanie, Easton, Pennsylvánia. Reprezentatívne farmaceutické prípravky obsahujúce zlúčeninu predloženého vynálezu sa opisujú v príkladoch 8 až 14.

Príklady uskutočnenia vynálezu

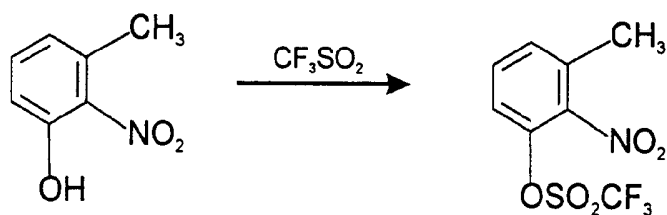
Nasledujúce preparáty a príklady sa predkladajú, aby umožnili odborníkom v technike lepšie porozumieť a praktikovať predložený vynález. Nemali by sa chápať tak, že obmedzujú rámec vynálezu, ale len ako jeho ilustrácia a reprezentatívna ukážka.

Preparát 1
 terc-butylester kyseliny
 4-(1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej



Krok 1:

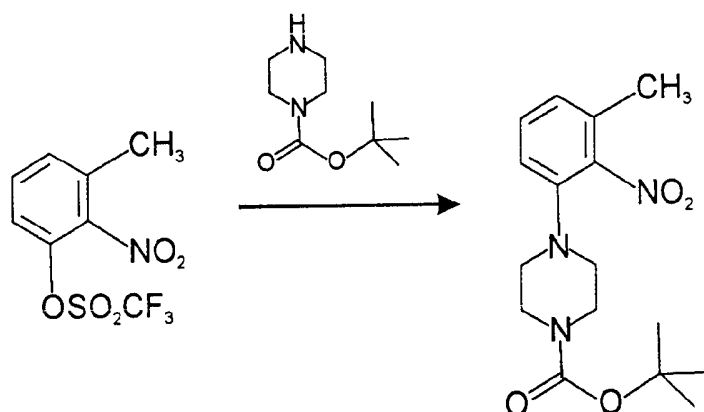
3-metyl-2-nitrofenylester kyseliny trifluórmétánsulfónovej



Roztok 3-metyl-2-nitrofenolu (15,3 g, 100 mmol) v 200 mL dichlórmétánu a 42 mL trietylaminu sa chladil na $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pomaly sa pridával anhydrid kyseliny trifluórmétánsulfónovej (21 mL, 125 mmol). Po 15 minútach sa zmes premyla nasýteným roztokom kyslého uhličitanu sodného a solankou, sušila sa a odparila na tmavý olej. Kolónová chromatografia na silikagéle (10 % etylacetátu v hexáne) poskytla 26,7 g 3-metyl-2-nitrofenylesteru kyseliny trifluórmétánsulfónovej ako bezfarebný olej.

Krok 2:

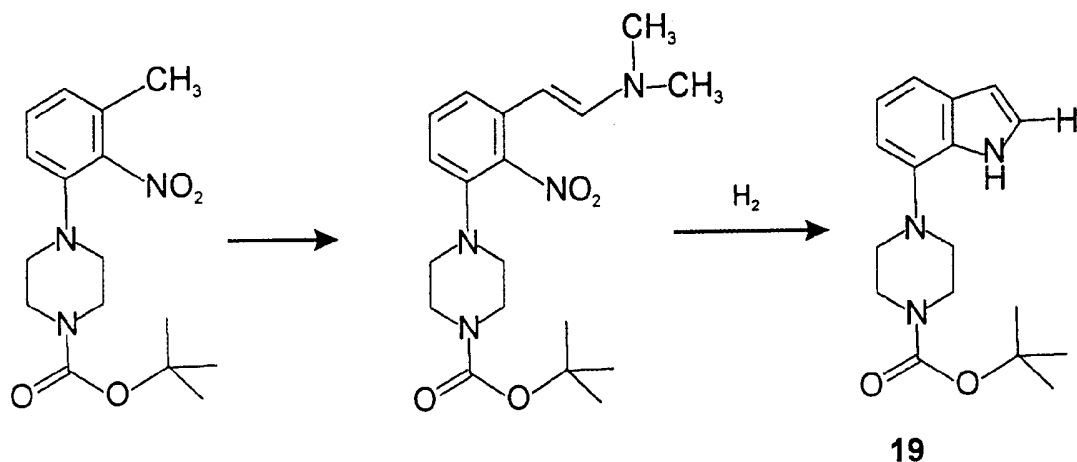
terc-butylester kyseliny 4-(3-metyl-2-nitrofenyl)-piperazín-1-karboxylovej



3-metyl-2-nitrofenylester kyseliny trifluórmetánsulfónovej (26,7 g, 93,6 mmol), 1-terc-butoxykarbonyl-piperazín (17 g, 91,3 mmol) a trietylamin (14 mL, 100 mmol) v 250 mL acetonitrilu sa 25 hodín zahrievali k varu. Zmes sa zahusťila vo vákuu, zriedila sa vodou a extrahovala éterom. Éterový roztok sa premyl vodným roztokom hydroxidu amónneho a soľankou, sušil sa a odparil. Čistenie pomocou chromatografie na silikagéle (10 % etylacetátu v hexáne) poskytlo 11 g *terc*-butylesteru kyseliny 4-(3-metyl-2-nitrofenyl)-piperazín-1-karboxylovej ako zlatožltú pevnú látku, bod tavenia 101-102 °C.

Krok 3:

terc-butylester kyseliny 4-(1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej



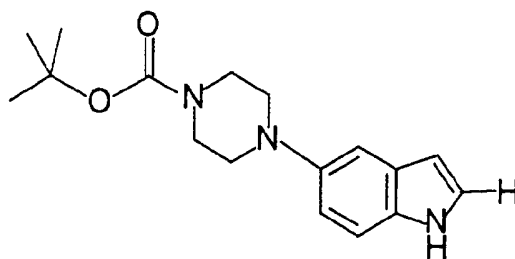
Roztok *terc*-butylesteru kyseliny 4-(3-metyl-2-nitrofenyl)-piperazín-1-karboxylovej (10 g, 31 mmol), dimetyl-

acetátu *N,N*-dimetylformamidu (13,2 mL, 100 mmol) a pyrrolidínu (4 mL, 50 mmol) v 45 mL DMF sa 20 hodín zahrieval k varu. Zmes sa zahustila vo vákuu a zvyšok sa rozdelil medzi etylacetát a vodu. Organická fáza sa vysušila a odparila. Zvyšok sa šesť hodín hydrogenizoval v 200 mL THF obsahujúceho 2,5 g 10 % Pd na uhlíku pri 50 psi (1 psi = 6,895 kPa). Zmes sa filtrovala, zahustila vo vákuu a rozdelila medzi etylacetát a vodnú HCl. Etylacetátový roztok sa premyl solankou, sušil a odparil. Chromatografia na silikagéle (10 % etylacetátu v hexáne) poskytla 2,5 g *tert*-butylesteru kyseliny 4-(1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej (19) ako bielu pevnú látku, bod tavenia 150-151 °C.

Preparát 2

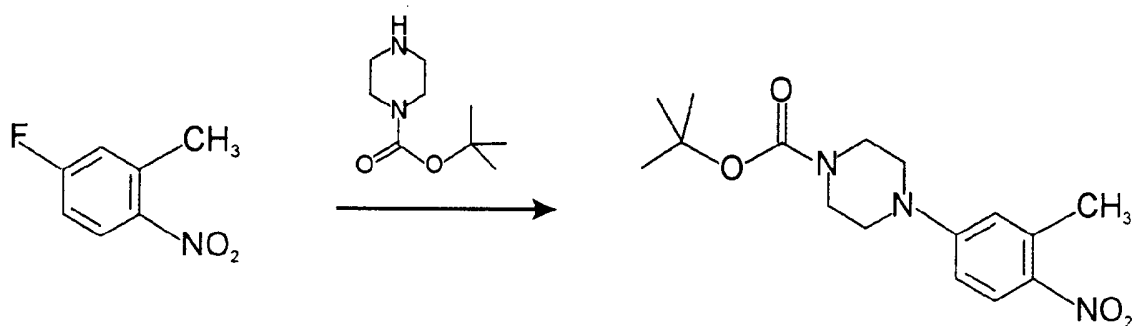
tert-butylester kyseliny

4-(1*H*-indol-5-yl)-piperazín-1-karboxylovej



Krok 1:

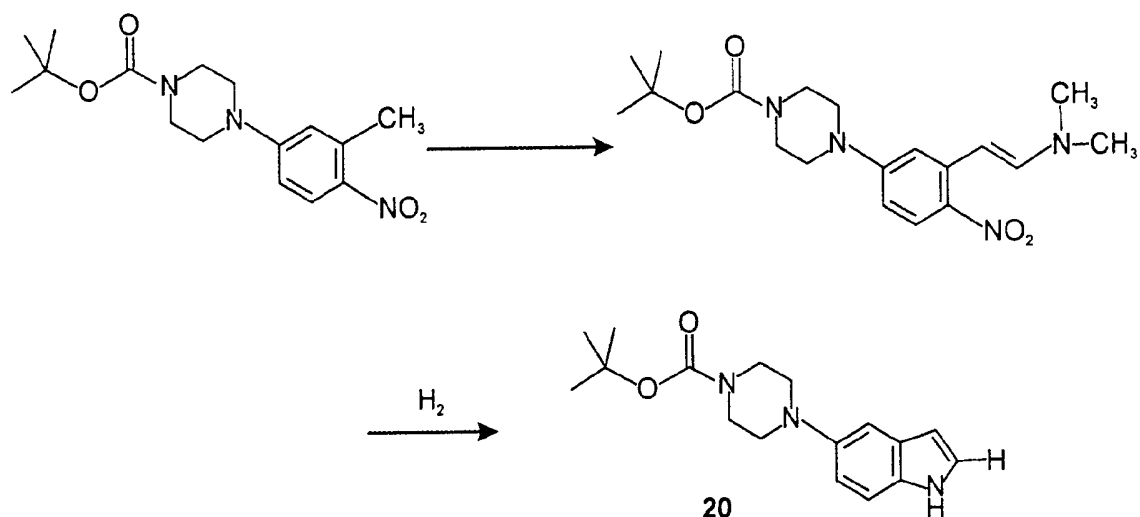
tert-butylester kyseliny 4-(3-metyl-4-nitrofenyl)-piperazín-1-karboxylovej



Zmes 5-fluór-2-nitrotoluénu (2 mL, 16,4 mmol), 1-*terc*-butoxykarbonylpiperazínu (3,35 g 18 mmol) a uhličitanu draselného (2,76 g, 20 mmol) v 7 mL DMSO sa dve hodiny miešala a zahrievala na 100 °C. Pridala sa voda (40 mL) a hexán (30 mL) a svetložltá zrazenina sa zhromaždila, premyla vodou a hexánom a sušila vo vákuu za poskytnutia 4,9 g *terc*-butylesteru kyseliny 4-(3-metyl-4-nitrofenyl)-piperazín-1-karboxylovej, bod tavenia 145-146 °C.

Krok 2:

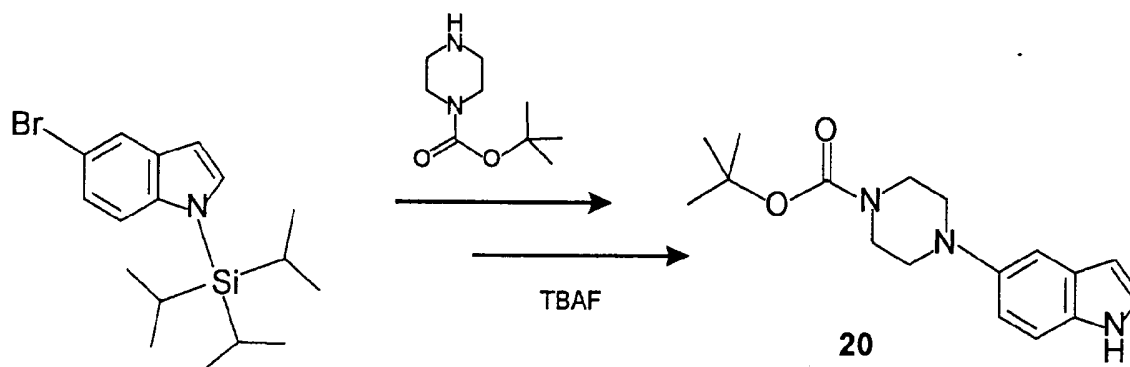
terc-butylester kyseliny 4-(1*H*-indol-5-yl)-piperazín-1-karboxylovej



Roztok *terc*-butylesteru kyseliny 4-(3-metyl-4-nitrofenyl)-piperazín-1-karboxylovej (4,3 g, 13,5 mmol), dimetylacetálu *N,N*-dimetylformamidu (2,12 mL, 16 mmol) a pyrolidínu (1,3 mL, 16 mmol) v 15 mL DMF sa tri hodiny zahrieval na 110 °C. Pridal sa ďalší dimetylacetál *N,N*-dimetylformamidu (0,7 mL, 5 mmol) a pyrolidín (0,42 mL, 5 mmol) a 15 hodín pokračovalo zahrievanie na 110 °C. Zmes sa zahustila vo vákuu, previedla sa do 50 mL etanolu a pomaly sa pridávala do horúceho (tesne pod bodom varu) roztoku 50 mL etanolu obsahujúceho 2 mL vody a 1 g 10 % Pd na uhlíku a amóniumformiát (4,4 g, 70 mmol). Po ukončení pridávania sa zmes desať minút zahrievala k varu.

Zmes sa filtrovala, zahustila vo vákuu a rozdelila sa medzi éter a vodný roztok uhličitanu sodného. Éterová vrstva sa premyla vodou, soľankou, sušila sa (síran horečnatý) a odparila. Chromatografia na silikagéle (20 % etylacetátu v hexáne) poskytla 3 g *tert*-butylesteru kyseliny 4-(1*H*-indol-5-yl)-piperazín-1-karboxylovej (20) ako hustý olej.

Alternatívna cesta pre preparát *tert*-butylester kyseliny 4-(1*H*-indol-5-yl)-piperazín-1-karboxylovej (20)



Zmes 5-bróm-1-triizopropylsilanyl-1*H*-indolu (9 g, 25,5 mmol), 1-*tert*-butoxykarbonylpiperazínu (5 g, 27 mmol) paládiumacetátu (0,3 g, 1,3 mmol), tri-*tert*-butylfosfínu (0,263 g, 1,3 mmol) a *tert*-butoxidu sodného (3,65 g, 38 mmol) v 75 mL xylénu sa dve hodiny zahrieva na 110 °C. Reakčná zmes sa zriedila 200 mL 50 % etyléteru v hexáne a zmes sa filtrovala cez vrstvu silikagélu. Použilo sa dostatočné množstvo 10 % etylacetátu v hexáne, aby sa eluoval *tert*-butylester kyseliny 4-(1-triizopropylsilanyl-1*H*-indol-5-yl)-piperazín-1-karboxylovej (11,7 g), ktorý sa získal ako svetlo hnedý ťažký sirup pomocou zahustenia eluátu za zníženého tlaku.

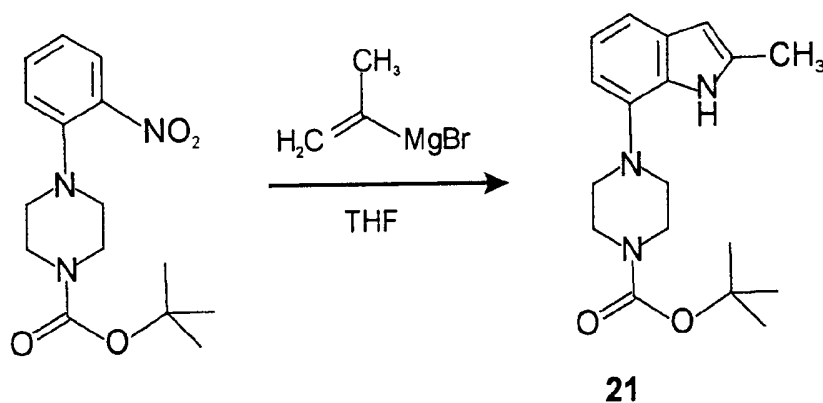
K roztoku *tert*-butylester kyseliny 4-(1-triizopropylsilanyl-1*H*-indol-5-yl)-piperazín-1-karboxylovej (11,7 g, 25 mmol) v 150 mL THF sa pridalo 26 mL 1,0 M tetrabutylamóniumfluoridu v THF. Po dvoch hodinách pri laboratórnej

teplote sa roztok zahustil za zníženého tlaku a zvyšok sa rozdelil medzi 100 mL etyléteru a 20 mL nasýteného roztoku kyslého uhličitanu sodného. Organická fáza sa premyla 20 mL vody, 10 mL nasýteného roztoku chloridu sodného, sušila sa (síran horečnatý) a zahustila sa za zníženého tlaku. Zvyšok sa podrobil kolónovej chromatografii na silikagéle s použitím 20 % etylacetátu v hexáne ako eluentu za poskytnutia 7 g *terc*-butylesteru kyseliny 4-(1*H*-indol-5-yl)-piperazín-1-karboxylovej (20).

Preparát 3

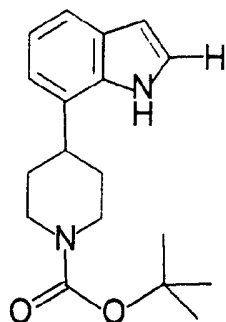
terc-butylester kyseliny

4-(2-metyl-1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej



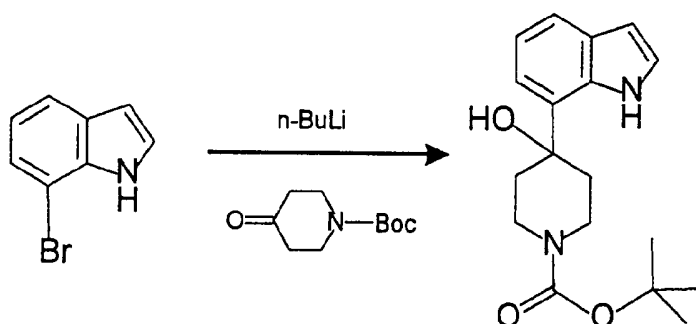
Izopropenyl-magnéziumbromid (234 mL 0,5 M roztoku v THF, 117 mmol) sa pomaly pridával do roztoku *terc*-butylesteru kyseliny 4-(4-nitrofenyl)-piperazín-1-karboxylovej (12 g, 39 mmol) v 200 mL THF ochladenom na -40 °C a výsledná zmes sa dvadsať minút miešala pri -40 °C. Pridal sa nasýtený vodný roztok chloridu amónneho a zmes sa extrahovala etylacetátom. Extrakt sa premyl vodou a solankou, sušil (síran sodný) a odparil sa. Chromatografia na silikagéle (20 % etylacetátu v hexáne) poskytla 4,8 g *terc*-butylesteru kyseliny 4-(2-metyl-1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej (21) ako olej, hmotová spektr., M^+ 315.

Preparát 4
 terc-butylester kyseliny
 4-(1*H*-indol-7-yl)-piperidín-1-karboxylovej



Krok 1:

terc-butylester kyseliny 4-hydroxy-4-(1*H*-indol-7-yl)-
 piperidín-1-karboxylovej

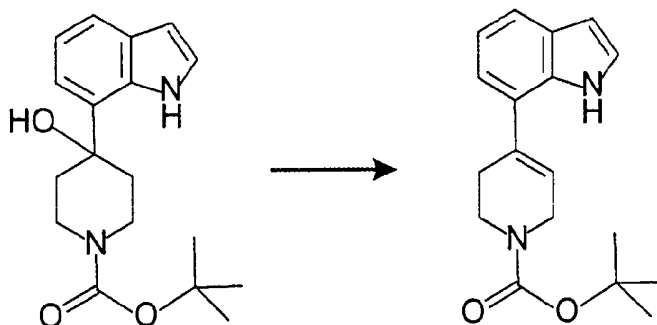


K roztoku 7-brómindolu (400 mg, 2,04 mmol) v THF (20 mL) v argónovej atmosfére a ochladenom na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa po kvapkách pridalo *n*-butyllítium (3,1 mL, 2,0 M, 6,1 mmol). Reakčná zmes sa 15 minút miešala pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, potom sa ohriala na $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a udržiavala sa pri tejto teplote 30 minút. Reakčná zmes sa ochladila naspäť na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a po kvapkách sa pridal terc-butylester kyseliny 4-oxo-piperidín-1-karboxylovej (813 mg, 4,08 mmol) v THF (5 mL). Reakčná zmes sa nechala ohriať na laboratórnu teplotu a miešala sa jednu hodinu. Reakčná zmes sa zaliala vodou (15 mL) a extrahovala sa EtOAc (3 x 20 mL). Spojené acetátové vrstvy sa premyli soľankou, sušili nad MgSO_4 a filtrovali. Filtrát sa zahustil vo vákuu a chromatografoval na kremíku s elučným činidlom 20 % acetónu v hexánoch za poskytnutia terc-butylesteru kyseliny 4-hydroxy-4-(1*H*-indol-7-

yl)-piperidín-1-karboxylovej ako bielej peny (520 mg).

Krok 2:

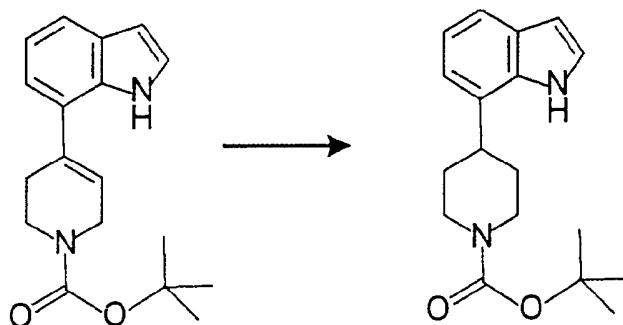
terc-butylester kyseliny 4-(1*H*-indol-7-yl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridín-1-karboxylovej



K roztoku terc-butylesteru kyseliny 4-hydroxy-4-(1*H*-indol-7-yl)-piperidín-1-karboxylovej (117 mg, 0,37 mmol) v pyridíne (5 mL) sa pridal POCl₃ (70 µL, 0,74 mmol) v jedinej dávke. Reakčná zmes sa 24 hodín miešala, zaliala sa pomalým prídavkom vody (10 mL) a extrahovala EtOAc (3 x 10 mL). Spojené acetátové vrstvy sa premyli soľanku, sušili (MgSO₄) a zahustili sa za poskytnutia terc-butylester kyseliny 4-(1*H*-indol-7-yl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridín-1-karboxylovej ako svetložltého oleja (100 mg).

Krok 3:

terc-butylester kyseliny 4-(1*H*-indol-7-yl)-piperidín-1-karboxylovej



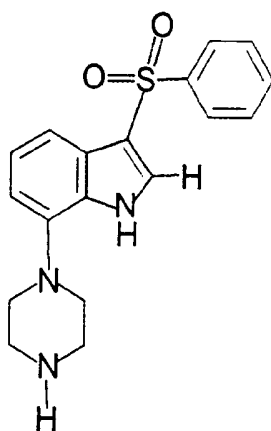
22

K roztoku terc-butylesteru kyseliny 4-(1*H*-indol-7-yl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridín-1-karboxylovej (100 mg) v EtOH (20 mL) sa

pridalo 10 % Pd na uhlíku (20 mg). Reakčná zmes sa na 24 hodín vložila do Parrovej trepačky pri tlaku vodíka 55 psi (1 psi = 6,895 kPa). Reakčná zmes sa filtrovala cez Celite™ a zahustila sa za poskytnutia *tert*-butylesteru kyseliny 4-(1*H*-indol-7-yl)-piperidín-1-karboxylovej (22) ako číreho oleja (78 mg).

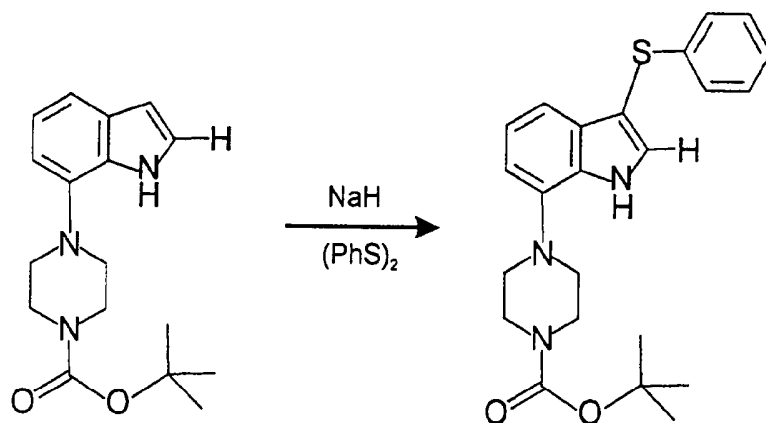
Príklad 1

3-benzénsulfonyl-7-piperazín-1-yl-1*H*-indol



Krok 1:

tert-butylester kyseliny 4-(3-fenylsulfanyl-1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej

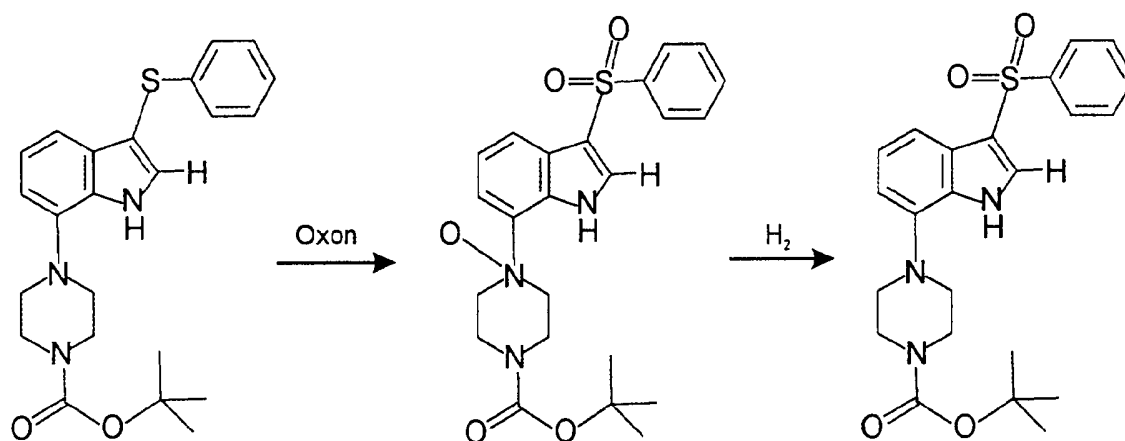


Do ľadom chladeného roztoku 2,3 g (7,6 mmol) *tert*-butylesteru kyseliny 4-(1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej (19) v 20 mL DMF, ktorý sa pripravil, ako sa opisuje pre preparát 1, sa pridala natriumhydrid (0,4 g 60 %

disperzia v minerálnom oleji, 10 mmol) a výsledná zmes sa desať minút miešala. Pridal sa difenyldisulfid (1,85 g, 8,5 mmol) a roztok sa miešal 16 hodín pri laboratórnej teplote. Pridala sa voda a zmes sa extrahovala etylacetátom. Extrakt sa premyl soľankou, sušil a odparil za poskytnutia 2,9 g *terc*-butylesteru kyseliny 4-(3-fenylsulfanyl-1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej ako bielej pevnej látky, bod tavenia 165–166 °C.

Krok 2:

terc-butylester kyseliny 4-(3-benzénsulfonyl-1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej

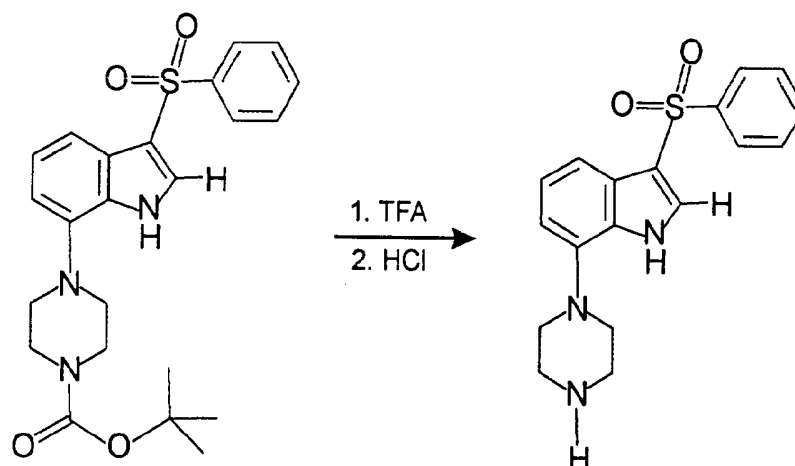


Do miešaného roztoku *terc*-butylesteru kyseliny 4-(3-fenylsulfanyl-1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej (2,9 g) v 50 mL metanolu a 10 mL THF sa pridala Oxone™ (9,2 g, 15 mmol) v 40 mL vody. Zmes sa dve hodiny miešala, zriedila sa vodou a extrahovala dietylacetátom. Organická fáza sa sušila (síran sodný) a odparila za poskytnutia pevného zvyšku *N*-oxidu sulfónu. Tento sa rozpustil v 50 mL metanolu a hydrogenizoval sa 12 hodín pri atmosférickom tlaku nad 0,3 g 10 % Pd na uhlíku. Pridal sa dichlórmetán a zmes sa filtrovala a odparila. Trituráciou zvyšku éterom sa získalo 2,2 g *terc*-butylesteru kyseliny 4-(3-benzénsulfonyl-1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej ako bielej pevnej látky, bod tavenia

168– 169 °C.

Krok 3:

3-benzénsulfonyl-7-piperazín-1-yl-1*H*-indol



V 5 mL dichlórmetánu sa rozpustil terc-butylester kyseliny 4-(3-benzénsulfonyl-1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej (1 g, 2,2 mmol) a pridalo sa 6 mL kyseliny trifluóroctovej. Po desiatych minútach sa zmes zahustila vo vákuu, previedla do vody a premyla éterom. Vodná vrstva sa alkalizovala hydroxidom amónnym, extrahovala sa dichlórmetánom a extrakt sa sušil (síran sodný) a odparil za poskytnutia surovej voľnej báze. Hydrochloridová soľ sa kryštalizovala z etanolu za poskytnutia 550 mg hydrochloridu 3-benzénsulfonyl-7-piperazín-1-yl-1*H*-indolu (101), bod tavenia 278–280 °C.

Nahradením v kroku 1 difenyldisulfidu príslušnými substituovanými difenyldisulfidmi sa podobne pripravili nasledujúce zlúčeniny:

7-piperazín-1-yl-3-(toluén-4-sulfonyl)-1*H*-indol (102), b. t. 285–287 °C,

3-(3,4-dichlórbenzénsulfonyl)-7-piperazín-1-yl-1*H*-indol (103), b. t. 290 °C,

3-(4-fluórbenzénsulfonyl)-7-piperazín-1-yl-1*H*-indol (104), b. t. 247–249 °C,

3-(3,5-dichlórbenzénsulfonyl)-7-piperazín-1-yl-1*H*-indol (105),
b. t. 290 °C,

3-(2,4-dichlórbenzénsulfonyl)-7-piperazín-1-yl-1*H*-indol (106),
b. t. 300 °C,

3-(3-chlórbenzénsulfonyl)-7-piperazín-1-yl-1*H*-indol (107), b.
t. 295 °C,

3-(2-chlórbenzénsulfonyl)-7-piperazín-1-yl-1*H*-indol (108), b.
t. 280-282 °C,

7-piperazín-1-yl-3-(2-trifluórmetylbenzénsulfonyl)-1*H*-indol
(109), b. t. 186-187 °C,

3-(3-chlórbenzénsulfonyl)-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol (110), b.
t. 192-197 °C a

3-(3,4-dichlórbenzénsulfonyl)-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol (111),
b. t. > 300 °C.

Nahradením v kroku 1 difenyldisulfidu príslušnými
diheteroaryldisulfidmi sa podobne pripravili nasledujúce
zlúčeniny:

7-piperazín-1-yl-3-(pyridín-4-sulfonyl)-1*H*-indol (112), b. t.
207-208 °C,

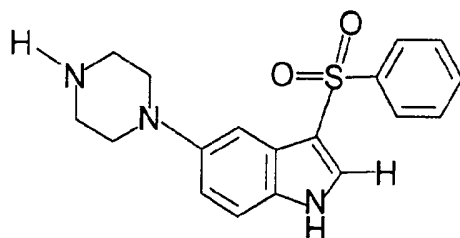
7-piperazín-1-yl-3-(pyridín-2-sulfonyl)-1*H*-indol (113), b. t.
198-199 °C,

2-(7-piperazín-1-yl-1*H*-indol-3-sulfonyl)-benzotiazol (114), b.
t. 295 °C a

6-piperazín-1-yl-3-(pyridín-2-sulfonyl)-1*H*-indol (115), b. t.
246,7-247,2 °C.

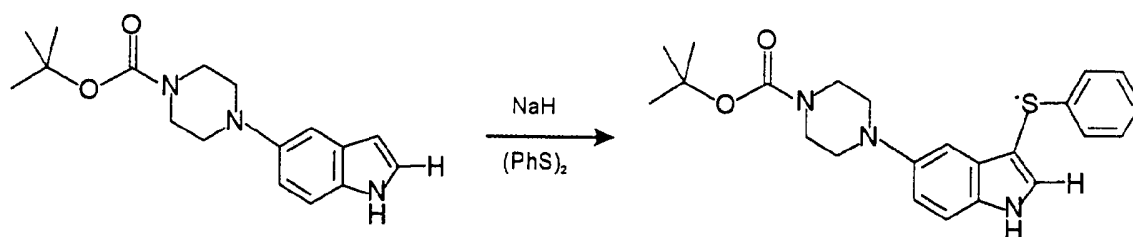
Príklad 2

3-benzénsulfonyl-5-piperazín-yl-1*H*-indol



Krok 1

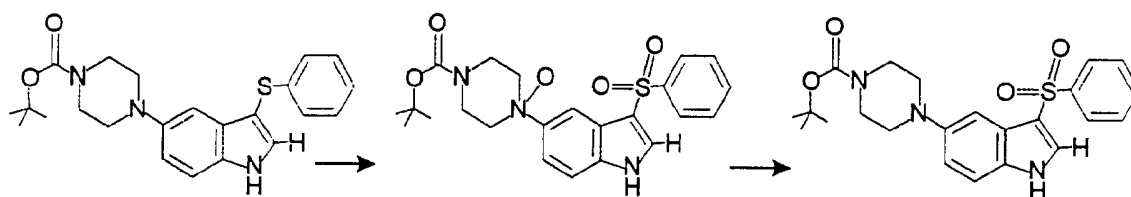
tert-butylester kyseliny 4-(3-fenylsulfanyl-1*H*-indol-5-yl)-piperazín-1-karboxylovej



Do ľadom chladeného roztoku 3 g (10 mmol) *tert*-butylesteru kyseliny 4-(1*H*-indol-5-yl)-piperazín-1-karboxylovej (20), ktorý sa pripravil, ako sa opisuje pre preparát 2, v 30 mL DMF, sa pridal natriumhydrid (0,29 g, 12 mmol) a výsledná zmes sa desať minút miešala. Pridal sa difenyldisulfid (2,6 g, 12 mmol) a roztok sa miešal 16 hodín pri laboratórnej teplote. Pridala sa voda a zmes sa extrahovala etyléterom. Extrakt sa premyl soľankou, sušil a odparil za poskytnutia 3,83 g *tert*-butylesteru kyseliny 4-(3-fenylsulfanyl-1*H*-indol-5-yl)-piperazín-1-karboxylovej ako svetlohnedej, kryštalickej, pevnej látky, bod tavenia 174 °C.

Krok 2

tert-butylester kyseliny 4-(3-benzénsulfonyl-1*H*-indol-5-yl)-piperazín-1-karboxylovej

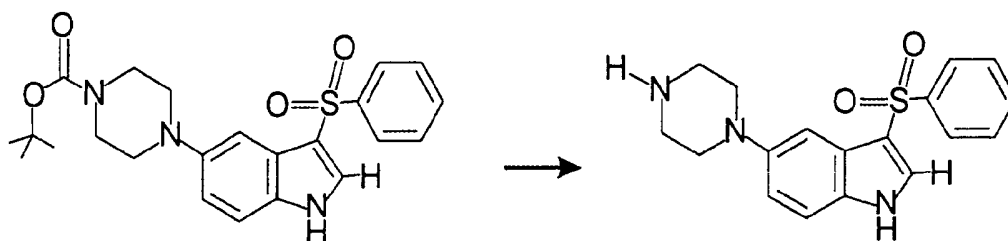


Roztok *tert*-butylesteru kyseliny 4-(3-fenylsulfanyl-1*H*-

indol-5-yl)-piperazín-1-karboxylovej (2,57 g, 6,28 mmol) v dichlórmétáne (50 mL) sa chladil ľadom a reagoval so 70 % kyselinou *m*-chlórperoxybenzoovou (4,5 g). Chladiaci kúpeľ sa odstránil a miešanie pokračovalo tri hodiny pri laboratórnej teplote. Zmes sa zahustila do sucha, k zvyšku sa pridal etyléter (50 mL) a vysušením na vzduchu sa získala sulfónová soľ *N*-oxidu kyseliny *m*-chlórbenzoovej ako béžová pevná látka. Táto sa rozpustila v 45 mL DMF, pridal sa 0,24 g Pearlmannovho katalyzátora a štyri hodiny sa hydrogenizovala za atmosférického tlaku. Potom sa zmes filtrovala, aby sa zbavila katalyzátora, zahustila sa do sucha a zvyšok sa previedol do 450 mL zmesi etylacetátu s chloroformom (4:1), premyl sa 1,5 M uhličitanom sodným, potom vodou, sušil sa, filtroval sa a čiastočne sa zahustil na asi 50 mL. Po zriedení zmesi 75 mL etyléteru sa pevná látka odfiltrovala, premyla etyléterom a sušila sa za poskytnutia 2,4 g *terc*-butylesteru kyseliny 4-(3-benzénsulfonyl-1*H*-indol-5-yl)-piperazín-1-karboxylovej ako rúžovobéžovej pevnej látky, b. t. 238-41 °C (rozklad).

Krok 3

Hydrochlorid 3-benzénsulfonyl-5-piperazín-1-yl-1*H*-indolu



Terc-butylester kyseliny 4-(3-benzénsulfonyl-1*H*-indol-5-yl)-piperazín-1-karboxylovej (0,5 g, 1,13 mmol) sa rozpustil v 5 mL etanolu a pridali sa 3 mL koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa dve až tri minúty zahrievala na mierny var, ochladila sa na laboratórnu teplotu, alkalizovala sa hydroxidom amónnym a zriedila sa 20 mL vody.

Zmes sa nechala stáť cez noc a potom sa pevná látka odfiltrovala, premyla vodou a sušila sa za poskytnutia 0,37 g 3-benzénsulfonyl-5-piperazín-1-yl-1*H*-indolu (201) ako svetlo-hnedej, kryštalickej, pevnej látky, b. t. 254-265 °C (rozklad).

Sledovaním vyššie opísaného spôsobu, ale nahradením difenyl-disulfidu príslušnými substituovanými difenyl-disulfidmi, sa podobne pripravili nasledujúce zlúčeniny:

3-(2,3-dichlórbenzénsulfonyl)-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol (202),
b. t. > 300 °C,

5-piperazín-1-yl-3-(4-trifluórmetylbenzénsulfonyl)-1*H*-indol
(203), b. t. 274,9-280,9 °C,

3-(4-chlórbenzénsulfonyl)-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol (204), b.
t. 282-286,4 °C,

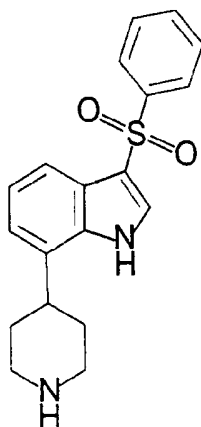
3-(3,5-dichlórbenzénsulfonyl)-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol (205),
b. t. > 300 °C,

3-(2-chlórbenzénsulfonyl)-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol (206), b.
t. > 300 °C,

3-(4-fluórbenzénsulfonyl)-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol (207), b.
t. 289-291 °C a

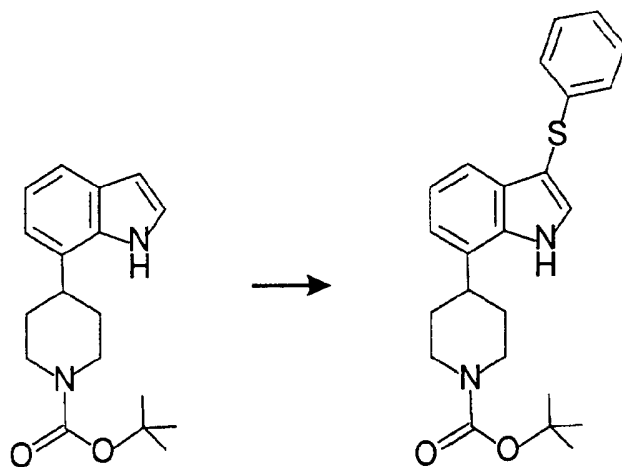
3-(3-chlórbenzénsulfonyl)-7-piperidín-1-yl-1*H*-indol (208), b.
t. 272,3-272,9 °C.

Príklad 3

3-benzénsulfonyl-7-piperidín-4-yl-1*H*-indol

Krok 1

terc-butylester kyseliny 4-(3-fenylsulfanyl-1*H*-indol-7-yl)-piperidín-1-karboxylovej

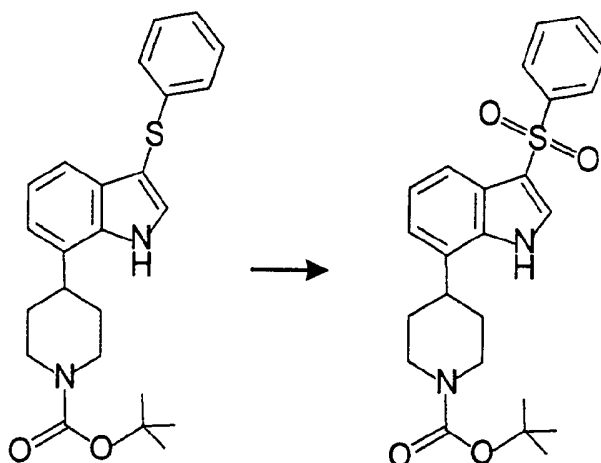


Do roztoku 220 mg (0,73 mmol) terc-butylesteru kyseliny 4-(1*H*-indol-7-yl)-piperidín-1-karboxylovej (22), ktorý sa pripravil, ako sa tu opisuje pre preparát 4, v DMF (15 mL) sa v jedinej dávke pridal NaH (95 %, 25 mg, 0,95 mmol). Reakčná zmes sa 30 minút miešala pri laboratórnej teplote a pridal sa difenyldisulfid (185 mg, 0,88 mmol). Reakčná zmes sa 24 hodín miešala pri laboratórnej teplote a naliala sa do vody (50 mL). Vodná vrstva sa extrahovala EtOAc (3 x 20 mL) a spojené organické vrstvy sa premyli soľankou, sušili (MgSO₄) a zahustili vo vákuu. Rýchla chromatografia s elúciou 20 % acetónu v hexánoch poskytla terc-butylester kyseliny 4-(3-

fenylsulfanyl-1*H*-indol-7-yl)-piperidín-1-karboxylovej ako
svetlohnedú pevnú látku (200 mg).

Krok 2:

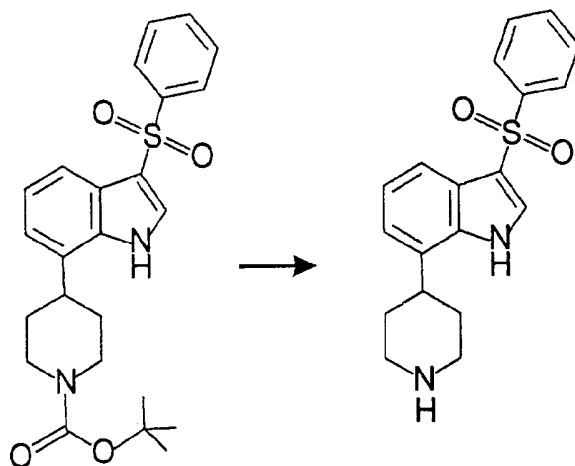
terc-butylester kyseliny 4-(3-benzénsulfonyl-1*H*-indol-7-yl)-
piperidín-1-karboxylovej



Do ľadom vychladeného roztoku terc-butylesteru kyseliny 4-(3-fenylsulfanyl-1*H*-indol-7-yl)-piperidín-1-karboxylovej (190 mg, 0,48 mmol) v metylénchloride (20 mL) sa v dusíkovej atmosfére po častiach pridala kyselina *m*-chlórperoxybenzoová (166 mg, 0,96 mmol). Reakcia sa ukončila pri 0 °C za dve hodiny. Reakčná zmes sa zriedila metylénchloridom (30 mL) a premyla vodou (15 mL). Organická vrstva sa premyla 5 % KOH (15 mL) a zahustila sa za poskytnutia terc-butylesteru kyseliny 4-(3-benzénsulfonyl-1*H*-indol-7-yl)-piperidín-1-karboxylovej (156 mg).

Krok 3

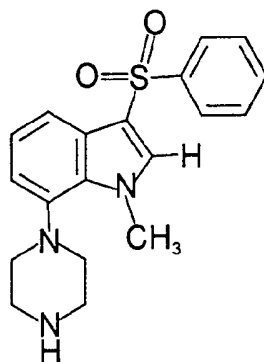
3-benzénsulfonyl-7-piperidín-4-yl-1*H*-indol



Do roztoku *tert*-butylesteru kyseliny 4-(3-benzénsulfonyl-1*H*-indol-7-yl)-piperidín-1-karboxylovej (200 mg, 0,45 mmol) v metylénchloride (20 mL) sa v dusíkovej atmosfére pridala TFA (5 mL). Po 30 minútach sa reakčná zmes zahustila vo vákuu a rozdelila sa medzi 10 % vodný roztok KOH (30 mL) a EtOAc (30 mL). Acetátová vrstva sa vysušila (MgSO_4) a zahustila za poskytnutia produktu ako svetlohnedého oleja. Triturácia s éterom poskytla 3-benzénsulfonyl-7-piperidín-4-yl-1*H*-indol (301) ako svetlohnedú pevnú látku (113 mg), b. t. 186-189,5 °C.

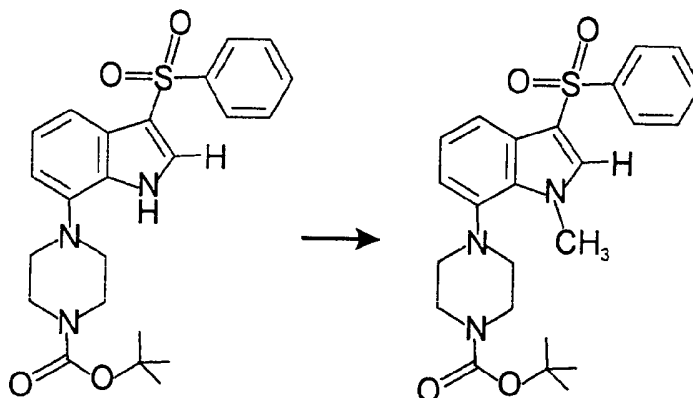
Príklad 4

3-benzénsulfonyl-1-metyl-7-piperazín-1-yl-1*H*-indol



Krok 1:

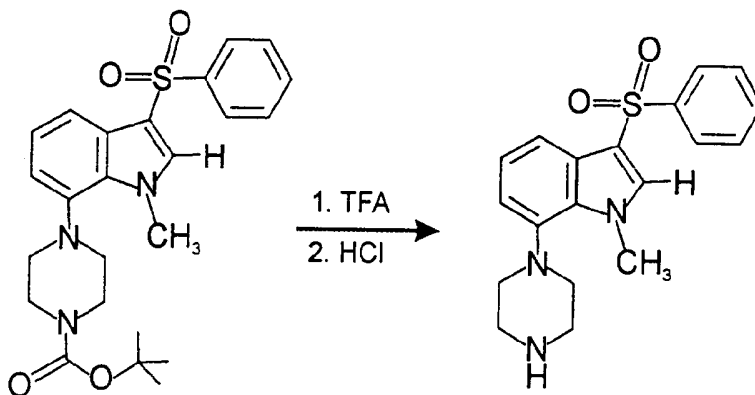
tert-butylester kyseliny 4-(3-benzénsulfonyl-1-metyl-1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej



Nátriumhydrid (0,12 g 60 % disperzia v minerálnom oleji, 3 mmol) sa pridal do ľadom chladeného roztoku terc-butylesteru kyseliny 4-(3-benzénsulfonyl-1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej (1 g, 2,3 mmol) v 20 mL DMF. Po 15 minútovom miešaní pri laboratórnej teplote sa pridal metyljodid (0,17 mL, 3 mmol). Pridala sa voda a zmes sa extrahovala etylacetátom. Extrakt sa premyl vodou a soľankou, sušil sa (síran sodný) a odparil. Chromatografia na silikagéle (20 % etylacetátu v hexáne) poskytla 0,9 g terc-butylesteru kyseliny 4-(3-benzénsulfonyl-1-metyl-1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej ako penu, hmot. spekt. M^+ 455.

Krok 2:

3-benzénsulfonyl-1-metyl-7-piperazín-1-yl-1*H*-indol



Odstránenie ochrany terc-butylesteru kyseliny 4-(3-benzénsulfonyl-1-metyl-1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej, ako sa opisuje v kroku 3, príklad 1, poskytlo voľnú bázu hydrochloridu 3-benzénsulfonyl-1-metyl-7-piperazín-

1-yl-1*H*-indolu (401) ako bielu pevnú látku, b. t. 249-250 °C.
Hydrochloridová soľ mala b. t. 293-295 °C.

Sledovaním vyššie opísaného spôsobu, ale nahradením terc-butylesteru kyseliny 4-(3-benzénsulfonyl-1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej v kroku 1 príslušnými derivátmi indolu, sa podobne pripravili nasledujúce zlúčeniny:

1-metyl-7-piperazín-1-yl-3-(pyridín-2-sulfonyl)-1*H*-indol
(402), b. t. 297-298 °C,

3-benzénsulfonyl-1-metyl-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol (403), b.
t. 239-240 °C (rozklad),

1-metyl-7-piperazín-1-yl-3-(2-trifluórmetylbenzénsulfonyl)-1*H*-
indol (404), b. t. 295 °C,

3-(4-fluórbenzénsulfonyl)-1-metyl-7-piperazín-1-yl-1*H*-indol
(405), b. t. 300 °C,

1-metyl-7-piperazín-1-yl-3-(3-trifluórmetylbenzénsulfonyl)-1*H*-
indol (406), b. t. 279-280 °C,

3-(2-chlórbenzénsulfonyl)-1-metyl-7-piperazín-1-yl-1*H*-indol
(407), b. t. 295-297 °C,

3-(3-chlórbenzénsulfonyl)-1-metyl-7-piperazín-1-yl-1*H*-indol
(408), b. t. 300 °C,

3-(2,3-dichlórbenzénsulfonyl)-1-metyl-5-piperazín-1-yl-1*H*-
indol (409), b. t. 198-203 °C,

1-metyl-5-piperazín-1-yl-3-(3-trifluórmetylbenzénsulfonyl)-1*H*-
indol (410), b. t. 235-240 °C,

3-(3,5-dichlórbenzénsulfonyl)-1-metyl-5-piperazín-1-yl-1*H*-
indol (411), b. t. 282-284,5 °C,

1-metyl-7-piperazín-1-yl-3-(pyridín-2-sulfonyl)-1*H*-indol
(412), b. t. 297-298 °C,

3-(4-fluórbenzénsulfonyl)-1-metyl-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol
(413), b. t. 195-207 °C,

3-(2-chlórbenzénsulfonyl)-1-metyl-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol
(414), b. t. 249,6-253 °C,

3-(3-chlórbenzénsulfonyl)-1-metyl-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol
(415), b. t. 185,5-188,5 °C a

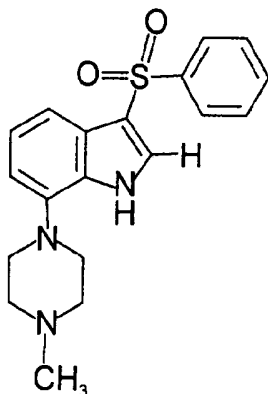
1-metyl-5-piperazín-1-yl-3-(pyridín-2-sulfonyl)-1*H*-indol
(416), b. t. 256,8-257,5 °C.

Sledovaním vyššie opísaného spôsobu, ale nahradením metyljodidu v kroku 1 izopropyljodidom, sa podobne pripravila nasledujúca zlúčenina:

3-benzénsulfonyl-1-izopropyl-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol (417),
M+H = 384.

Príklad 5

3-benzénsulfonyl-7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-1*H*-indol



Roztok 3-benzénsulfonyl-7-piperazín-1-yl-1*H*-indolu (101)
(500 mg, 1,46 mmol) a 1 mL 37 % vodného formaldehydu v 25 mL
etanolu sa 30 minút hydrogenizoval za atmosférického tlaku
v prítomnosti 250 mg 10 % Pd-C. Zmes sa filtrovala, zriedila
vodou a extrahovala etylacetátom. Organická vrstva etylacetátu
sa premyla vodou a soľankou, sušila sa a odparila za výťažku
surovej voľnej báze 3-benzénsulfonyl-7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-1*H*-indolu.

Hydrochloridová soľ vykryštalizovala z roztoku etanolu

s éterom za poskytnutia 290 mg zlúčeniny (501), b. t. 160-162 °C.

Sledovaním vyššie opísaného spôsobu, ale nahradením 3-benzénsulfonyl-7-piperazín-1-yl-1*H*-indolu príslušnými derivátmi indolu, sa podobne pripravili nasledujúce zlúčeniny:

3-benzénsulfonyl-1-metyl-7-(4-metylpiperazín-1-yl)-1*H*-indol (502), b. t. 260-262 °C,

3-(3,4-dichlórbenzénsulfonyl)-7-(4-metylpiperazín-1-yl)-1*H*-indol (503), b. t. 196-203 °C,

3-(2-chlórbenzénsulfonyl)-7-(4-metylpiperazín-1-yl)-1*H*-indol (504), b. t. 168,5-175,9 °C,

3-(3-chlórbenzénsulfonyl)-7-(4-metylpiperazín-1-yl)-1*H*-indol (505), b. t. 163-171 °C,

3-(2,4-dichlórbenzénsulfonyl)-7-(4-metylpiperazín-1-yl)-1*H*-indol (506), b. t. 199-203 °C,

3-(3,5-dichlórbenzénsulfonyl)-7-(4-metylpiperazín-1-yl)-1*H*-indol (507), b. t. 237,1-241,5 °C,

7-(4-metylpiperazín-1-yl)-3-(2-trifluórmetylbenzénsulfonyl)-1*H*-indol (508), b. t. 237,1-241,5 °C,

3-benzénsulfonyl-5-(4-metylpiperazín-1-yl)-1*H*-indol (509), M+H 356 a

3-(4-fluórbenzénsulfonyl)-7-(1-metyl-piperazín-4-yl)-1*H*-indol (510), b. t. 178-182 °C.

Sledovaním vyššie opísaného spôsobu, ale nahradením formaldehydu príslušnými aldehydmi, sa podobne pripravili nasledujúce zlúčeniny:

3-benzénsulfonyl-7-(4-propylpiperazín-1-yl)-1*H*-indol (512), b. t. 290-295 °C a

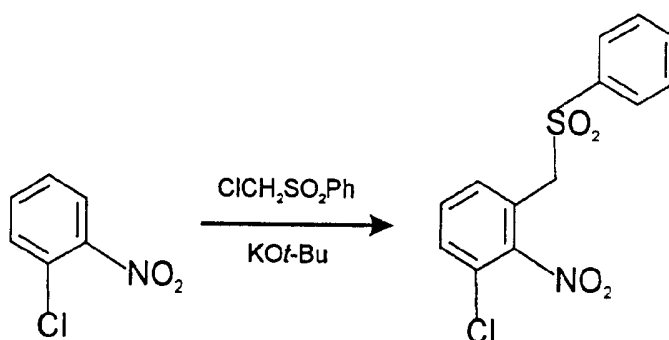
3-benzénsulfonyl-7-(4-etyl-piperazín-1-yl)-1*H*-indol (513), b.

t. 274-275 °C.

Alternatívna príprava 3-benzénsulfonyl-7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-1*H*-indolu

Krok 1:

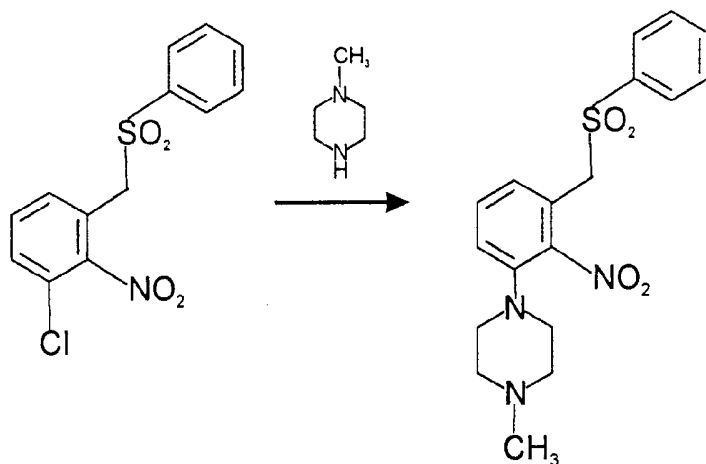
1-benzénsulfonylmetyl-3-chlór-2-nitrobenzén



V 450 mL THF obsahujúceho 86 g chlórmetásulfonylbenzénu (0,52 mol) sa rozpustilo 100 g 1-chlór-2-nitrobenzénu (0,52 mol). Roztok sa nalial do 12 % (1 M) roztoku *terc*-butoxidu draselného (KOtBu) v THF (1,1 kg, 2,2 ekv.), ktorý sa chladil na -48 °C a mechanicky miešal. Rýchlosť pridávania sa riadila tým, aby vnútorná teplota roztoku THF/KOtBu neprekročila -40 °C. Po adícii sa zmes (sýto nachová) miešala ďalšie tri hodiny pri teplote medzi -45 °C až -40 °C, dokiaľ TLC analýza, 4:1 hexány s etylacetátom, neukázala, že sa spotrebovali všetky východzie látky. Zmes sa zaliala 200 mL kyseliny octovej, a tým sa ohriala na -15 °C. Táto zmes sa potom pomaly zaliala celkom 2,4 L vody. Zmes sa miešala ďalších 18 hodín, filtrovala sa a premyla sa 1,5 L vody v 500 mL alikvotných čiastkach. Filtračný koláč sa premyl hexánmi a vákuovo sa sušil pri 45-50 °C za preplachovania dusíkom s výťažkom 136 g 1-benzénsulfonylmetyl-3-chlór-2-nitrobenzénu, bod tavenia 141-142 °C.

Krok 2:

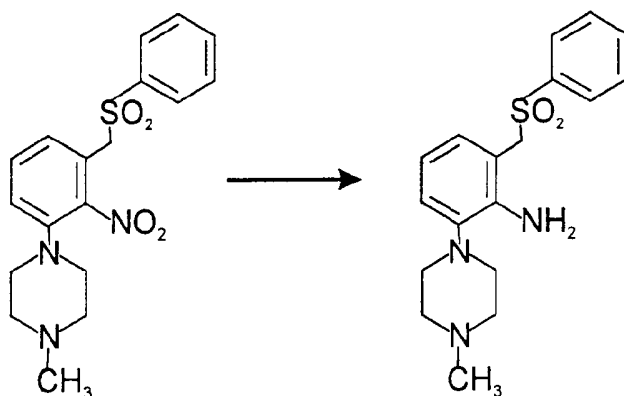
1-(3-benzénsulfonfylmetyl-2-nitrofenyl)-4-metylpiperazín



V 25 mL *N*-metylpiperazínu sa pod dusíkom a za miešania vytvorila kaša s 10 g 1-benzénsulfonfylmetyl-3-chlór-2-nitrobenzénu. Zmes sa 14 hodín zahrievala na 80 °C (teplota olejového kúpeľa). Reakcia sa zaliala pri 80 °C 125 mL vody a hustá kaša sa filtrovala, premyla 100 mL vody a 100 mL hexánmi a štyri hodiny sa vákuovo sušila pri 45 °C za preplachovania dusíkom s výťažkom 11,7 g 1-(3-benzénsulfonfylmetyl-2-nitrofenyl)-4-metylpiperazínu, bod tavenia 180-182 °C.

Krok 3:

2-benzénsulfonfylmetyl-6-(4-metylpiperazín-1-yl)-fenylamín

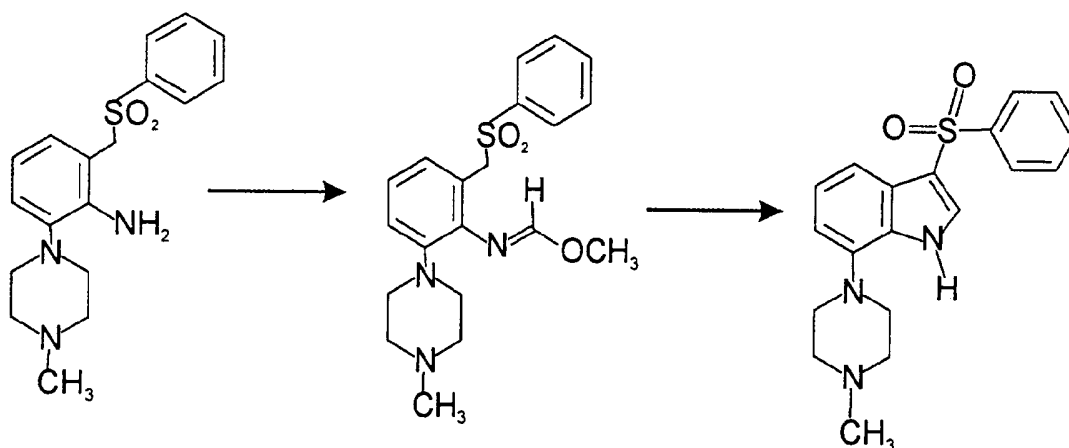


Roztok 1-(3-benzénsulfonfylmetyl-2-nitrofenyl)-4-metylpiperazínu (25 g) v tetrahydrofuráne (500 mL), ktorý sa

pripravil pomocou zahrievania na 45 °C, sa pridal do suspenzie pripravenej na hydrogenizáciu s Pearlmanovým katalyzátorom (20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, 0,5 g) v tetrahydrofuráne (20 mL). Miešanie pokračovalo v atmosfére vodíka pri 45 °C, dokiaľ sa reakcia nedokončila (asi 29 hodín). Po ochladení sa katalyzátor odfiltroval na Solkafloc™ (10 g) a premyl sa tetrahydrofuránom (50 mL). Filtrát sa zahustil vo vákuu za poskytnutia 24,9 g 2-benzénsulfonylmetyl-6-(4-metylpiperazín-1-yl)-fenylamínu ako peny.

Krok 4:

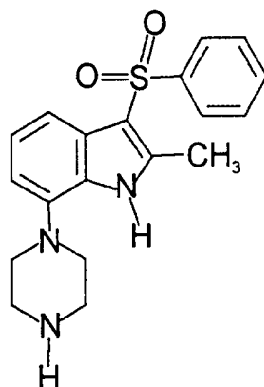
3-benzénsulfonyl-7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-1H-indol



Do roztoku 2,3 g 2-benzénsulfonylmetyl-6-(4-metyl-piperazín-1-yl)-fenylamínu v 20 mL trimetyl-ortoformiátu sa pridala kyselina *p*-toluénsulfonová (120 mg). Zmes sa zahrievala v atmosfére dusíka dve hodiny k varu. Zmes sa ochladila na 60 °C a pridala sa jedna šupinka KOH. Zmes sa opäť 1,5 hodiny zahrievala k varu. Ohrev olejového kúpeľa sa vypol a zmes sa cez noc miešala pod dusíkom. Do zmesi sa pridalo 50 mL nasýteného roztoku chloridu amónneho a 100 mL EtOAc. Nachová organická vrstva sa oddelila od číreho vodného roztoku, premyla sa 45 mL vody a odparila sa na penu. Táto pena sa rozpustila v 80 mL štandardného EtOH 200. Po zriedení kryštalizovala voľná báza. Táto zmes sa zahrievala k varu, aby sa pevná látka opäť rozpustila a po odstránení ohrevu sa k nej

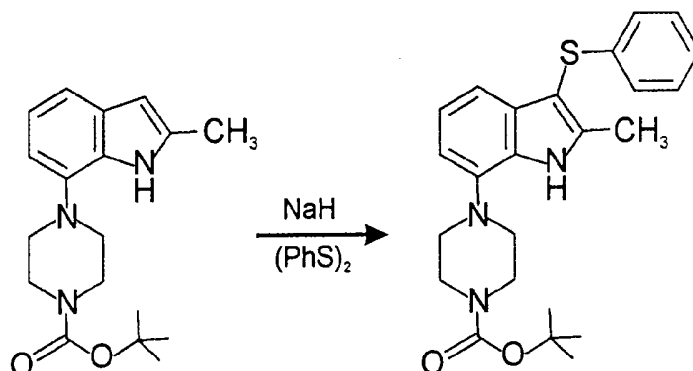
pridalo 5 mL nasýteného roztoku HCl v etanole. Zmes sa za miešania ochladila na laboratórnu teplotu a vložili sa zárodkové kryštály, aby sa zaistila okamžitá kryštalizácia. Zmes sa zahustila na asi 40 mL a filtrovala sa. Takto zhromaždená pevná látka sa premyla asi 3 mL EtOH a sušila sa vo vákuovej sušiarňi pri 50 °C za poskytnutia 1,9 g 3-benzénsulfonyl-7-(4-metylpiperazín-1-yl)-1*H*-indolu (501), b. t. 160-162 °C.

Príklad 6

3-benzénsulfonyl-2-metyl-7-piperazín-1-yl-1*H*-indol

Krok 1:

terc-butylester kyseliny 4-(2-metyl-3-fenylsulfanyl-1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej

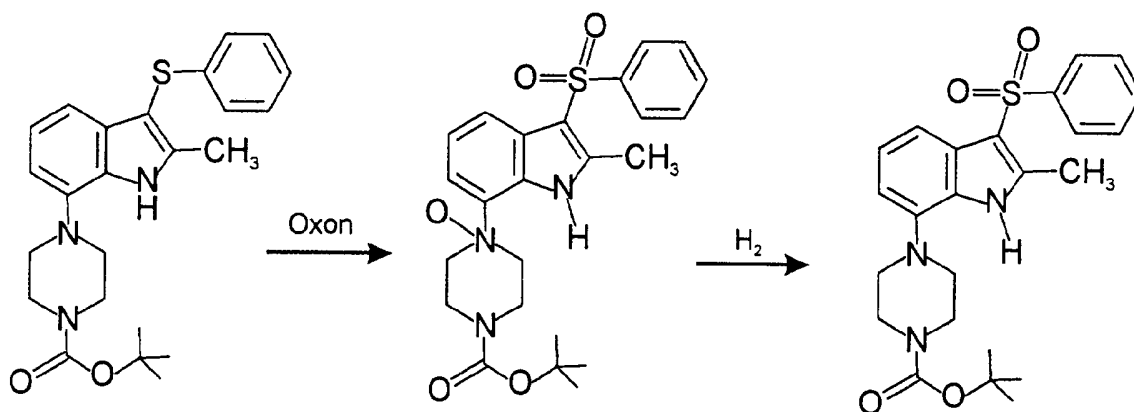


Nátriumhydrid (0,08 g 60 % disperzia v minerálnom oleji, 1,9 mmol) sa pridal do ladam chladeného roztoku 0,4 g (1,3 mmol) terc-butylesteru kyseliny 4-(2-metyl-1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej (21) v 5 mL DMF, ktorý sa pripravil

podľa opisu pre preparát 3, a výsledná zmes sa desať minút miešala. Pridal sa difenyldisulfid (0,3 g, 1,4 mmol) a roztok sa štyri hodiny miešal pri laboratórnej teplote. Pridala sa voda a zmes sa extrahovala etylacetátom. Extrakt sa premyl soľankou, sušil sa a odparil za poskytnutia 0,5 g *terc*-butylesteru kyseliny 4-(2-metyl-3-fenylsulfanyl-1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej ako oleja, M^+ 409.

Krok 2:

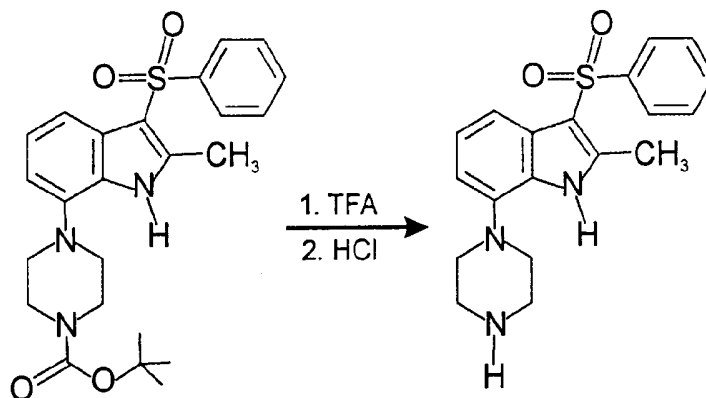
terc-butylester kyseliny 4-(3-benzénsulfonyl-2-metyl-1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej



Do miešaného roztoku *terc*-butylesteru kyseliny 4-(2-metyl-3-fenylsulfanyl-1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej (0,5 g, 1,2 mmol) v 25 mL metanolu sa pridala OxoneTM (1,5 g, 2,4 mmol) v 20 mL vody. Zmes sa dve hodiny miešala, zriedila vodou a extrahovala etylacetátom. Etylacetátový extrakt sa sušil (síran sodný) a odparil za poskytnutia pevného zvyšku *N*-oxidu sulfónu. Ten sa rozpustil v 50 mL metanolu a 12 hodín sa hydrogenizoval za atmosférického tlaku nad 0,3 g 10 % Pd-C. Pridal sa dichlórmetán a zmes sa filtrovala a odparila. Triturácia zvyšku s éterom poskytla 0,25 g *terc*-butylesteru kyseliny 4-(3-benzénsulfonyl-2-metyl-1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej ako bielu, pevnú látku, b. t. 168-169 °C.

Krok 3:

hydrochlorid 3-benzénsulfonyl-2-metyl-7-piperazín-1-yl-1*H*-indolu



V dvoch mL dichlórmetánu sa rozpustil terc-butylester kyseliny 4-(3-benzénsulfonyl-2-metyl-1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej (0,25 g) a pridali sa 2 mL kyseliny trifluóroctovej. Po desiatych minútach sa zmes zahustila vo vákuu, previedla sa do vody a premyla sa éterom. Vodná vrstva sa alkalizovala hydroxidom amónnym, extrahovala dichlórmetánom a extrakt sa sušil (síran sodný) a odparil za poskytnutia surovej volnej báze, ktorá sa kryštalizovala zo zmesi dichlórmetánu s éterom za poskytnutia 35 mg 3-benzénsulfonyl-2-metyl-7-piperazín-1-yl-1*H*-indolu (601), b. t. 188-190 °C.

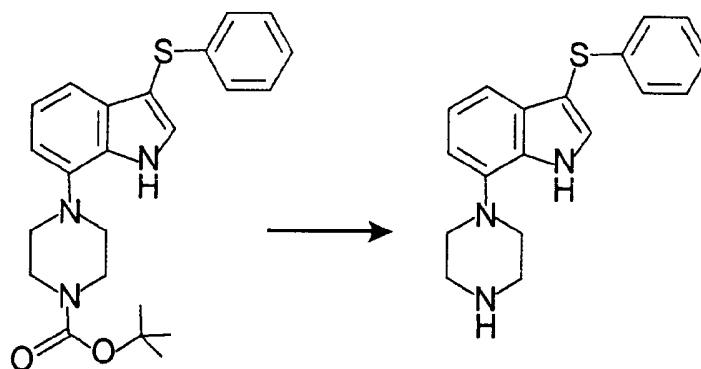
Sledovaním vyššie opísaného spôsobu, ale nahradením difenyldisulfidu v kroku 1 príslušne substituovanými difenyl-disulfidmi, sa podobne pripravili nasledujúce zlúčeniny:

3-(4-chlórbenzénsulfonyl)-2-metyl-7-piperazín-1-yl-1*H*-indol (602), b. t. 118-120 °C,

3-(4-fluórbenzénsulfonyl)-2-metyl-7-piperazín-1-yl-1*H*-indol (603), b. t. 232-236 °C a

3-(4-metoxibenzénsulfonyl)-2-metyl-7-piperazín-1-yl-1*H*-indol (604), b. t. 182-184 °C.

Príklad 7

3-fenylsulfanyl-7-piperazín-1-yl-1*H*-indol

Kyselina trifluóroctová (5 mL) sa pridala do roztoku 4 mL dichlórmetánu s terc-butylesterom kyseliny 4-(3-fenylsulfanyl-1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej (700 mg, 1,7 mmol), ktorý sa pripravil, ako sa opisuje v kroku 1 príkladu 1. Po 15 minútach sa roztok zriedil vodou, alkalizoval sa hydroxidom amónnym a extrahoval sa dichlórmetánom. Dichlórmetánový extrakt sa premyl soľankou a odparil sa za poskytnutia 3-fenylsulfanyl-7-piperazín-1-yl-1*H*-indolu (701) ako pevnej látky. Hydrochloridová soľ kryštalizovala z etanolickeho roztoku HCl za poskytnutia 500 mg bielej pevnej látky, b. t. 300 °C. Sledovaním vyššie opísaného spôsobu, ale nahradením terc-butylesteru kyseliny 4-(3-fenylsulfanyl-1*H*-indol-7-yl)-piperazín-1-karboxylovej príslušnými sulfanylovými derivátmi, sa podobne pripravili nasledujúce zlúčeniny:

3-(2,3-dichlórfenylsulfanyl)-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol (702),
b. t. 255,1-255,5 °C,

3-fenylsulfanyl-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol (703), b. t. 246-247 °C a

3-(2,6-dichlórfenylsulfanyl)-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol (704),
M+H = 378.

Príklad 8

Kompozície pre perorálnu aplikáciu

Zložka	% hmotnosti
Aktívna zložka	20,0
Laktóza	79,5
Stearát horečnatý	0,5

Zložky sa zmiešali a naplnili do kapsúl, z ktorých každá obsahovala 100 mg; jedna kapsula obsahuje približne celkovú dennú dávku.

Príklad 9

Kompozície pre perorálnu aplikáciu

Zložka	% hmotnosti
Aktívna zložka	20,0
Stearát horečnatý	0,5
Nátriumkroskarmelóza	2,0
Laktóza	79,5
PVP (polyvinylpyrolidón)	1,0

Zložky sa spojili a granulovali s použitím rozpúšťadla, ako je metanol. Prípravok sa potom sušil a formuloval do tabletiiek (obsahujúcich asi 20 mg aktívnej zložky) na vhodnom stroji pre výrobu tabletiiek.

Príklad 10
Kompozície pre perorálnu aplikáciu

Zložka	Množstvo
Aktívna zlúčenina	1,0 g
Kyselina fumárová	0,5 g
Chlorid sodný	2,0 g
Metylparabén	0,15 g
Propylparabén	0,05 g
Granulovaný cukor	25,5 g
Sorbitol (70 % roztok)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Príchut'	0,035 mL
Farbivá	0,5 g
Destilovaná voda	doplniť do 100 mL

Zložky sa zmiešajú, aby vytvorili suspenziu pre orálnu aplikáciu.

Príklad 11
Parenterálny prípravok (IV)

Zložka	Množstvo
Aktívna zložka	0,25 g
Chlorid sodný	aby sa pripravil izotonický roztok
Voda pre injekcie sa doplní do	100 mL

Aktívna zložka sa rozpustila v časti vody pre injekcie. Potom sa za miešania pridalo dostatočné množstvo chloridu sodného, aby vznikol izotonický roztok. Roztok sa dokončil odmeraním zvyšného množstva vody pre injekcie, filtroval sa cez membránový filter 0,2 mikrónu a balil sa za sterilných podmienok.

Príklad 12
Čípkový prípravok

Zložka	% hmotnosti
Aktívna zložka	1,0
Polyetylén glykol 1000	74,5
Polyetylén glykol 4000	24,5

Zložky sa spolu roztavili a zmiešali na parnom kúpeli a naliali sa do formičiek obsahujúcich 2,5 g celkovej hmotnosti.

Príklad 13
Topický prípravok

Zložky	gramy
Aktívna zložka	0,2 - 2
Span 60	2
Tween 60	2
Minerálny olej	5
Petrolatum	10
Metylparabén	0,15
Propylparabén	0,05
BHA (butylovaný hydroxylanizol)	0,01
Voda	do 100

Všetky zložky s výnimkou vody sa spojili a za miešania sa zahrievali asi na 60 °C. Potom sa pri 60 °C pridalo dostatočné množstvo vody za silného miešania, aby sa zložky emulgovali a potom sa pridalo toľko vody, aby celková hmotnosť bola 100 g.

Príklad 14
Sprejové prípravky pre nazálnu aplikáciu

Prípravilo sa niekoľko vodných suspenzií obsahujúcich od

asi 0,025 do 0,5 % aktívnej zlúčeniny ako sprejové prípravky pre nazálnu aplikáciu. Prípravky voliteľne obsahujú neaktívne prísady, ako sú napríklad mikrokryštalická celulóza, natriumkarboxymetylcelulóza, dextróza a podobne. Pre nastavenie hodnoty pH možno pridať kyselinu chlorovodíkovú. Nazálne sprejové prípravky sa môžu aplikovať pomocou odmernej pumpy pre nazálnu aplikáciu spreja, ktorá pri uvedení do chodu prepúšťa typicky asi 50 až 100 mikrolitrov prípravku. Typický rozvrh podávania je 2 až 4 spreje každé štyri až dvanásť hodín.

Príklad 15

Väzobné štúdie rádioaktívne označeného ligandu

Väzobná aktivita zlúčenín tohoto vynálezu *in vitro* sa stanovovala nasledovne.

Duplikátne stanovenie afinity ligandu sa uskutočňovalo pomocou konkurenčnej väzby [3H]LSD na bunkových membránach odvodených z buniek HEK293 stabilne exprimujúcich rekombinantný ľudský receptor 5-HT6.

Všetky stanovenia sa uskutočňovali v tlmiacom roztoku obsahujúcom 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgSO₄, 0,5 mM EDTA, 1 mM kyseliny askorbovej, pH = 7,4 pri 37 °C, v 250 mikrolitroch reakčného objemu. Skúšobné skúmavky obsahujúce [3H]LSD (5 nM), konkurenčný ligand, a membránu sa inkubovali na vodnom kúpeli 60 minút pri 37 °C za pretriasania, filtrovali sa na doštičky Packard GF-B (dopredu namočených 0,3 % PEI) s použitím zberného zariadenia na bunky Packard s 96 jamkami a trikrát sa premyli v ľadovo chladnom roztoku 50 mM Tris-HCl. Viazaný [3H]LSD sa stanovil ako počet rádioaktívnych impulzov za minútu s použitím Packard TopCount.

Nahradenie [3H]LSD na väzobných miestach sa kvantifikovalo pomocou preloženia údajov vyjadrujúcich väzbu v závislosti na koncentrácii logistickou rovnicou so štyrmi parametrami:

$$\text{väzba} = \text{základná hodnota} + \left(\frac{B_{\max} - \text{základná hodnota}}{1 + 10^{\frac{-\text{Hill}(\log[\text{ligand}] - \log IC_{50})}{-1}}} \right)$$

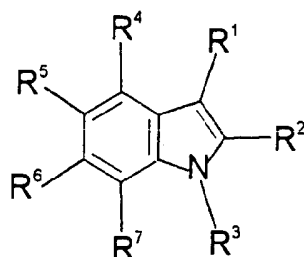
kde Hill je smernica krivky, [ligand] je koncentrácia konkurenčného rádioaktívne označeného ligandu a IC_{50} je koncentrácia rádioaktívneho ligandu vytvárajúceho polovičnú maximálnu špecifickú väzbu rádioaktívneho ligandu. Špecifické väzobné okno je rozdiel medzi $B_{\max}$ a základnými parametrami.

Protokolom, ako sa uvádza v príklade 15, sa zlúčeniny vzorca I testovali a zistilo sa, že sú selektívnymi antagonistami 5-HT₆.

Zatiaľ čo sa predložený vynález opisoval s odkazom na jeho špecifické uskutočnenia, odborníkom v technike by malo byť zrejmé, že možno uskutočniť rozličné zmeny a ekvivalentné náhrady bez toho, aby došlo k odklonu od skutočného ducha a rámca vynálezu. Navyše k predmetu a rámcu predloženého vynálezu sa mnohé modifikácie môžu uskutočňovať tak, aby sa prispôbili konkrétnej situácii, látkam, zloženiu látok, spôsobom, jednotlivému kroku alebo jednotlivým krokom. Všetky také modifikácie sú myslené tak, aby spadali do rámca tu pripojených patentových nárokov.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I:



vzorec I

vyznačujúca sa tým, že

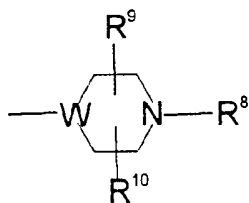
R^1 je $-S(O)_{0-2}-A$, $-C(O)-A$ alebo $-(CH_2)_{0-1}-A$, kde A sa vyberie z arylu alebo heteroarylu voliteľne substituovaným jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny hydroxy, kyano, nižší alkyl, nižší alkoxy, tioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxykarbonyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, halo-alkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylaminokarbonyl, alkylkarbonylamino, alkylaminosulfonyl a alkylsulfonylamino,

R^2 sa vyberie z vodíka, zo skupiny C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy a C_{1-6} -alkyltio,

R^3 sa vyberie z vodíka a zo skupiny C_{1-6} -alkyl,

R^4 sa vyberie z vodíka, halogénu, skupiny C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkyltio, haloalkyl, kyano a alkylkarbonyl a

jeden zo substituentov R^5 , R^6 alebo R^7 je skupina so všeobecným vzorcom B, kde W je $-CH-$ skupina alebo atóm dusíka a R^8 , R^9 a R^{10} sa každý nezávisle vyberie z vodíka a C_{1-10} -alkylu alebo R^8 a R^9 môžu spolu vytvoriť alkylén s tromi až so štyrmi atómami uhlíka;



vzorec B

a z ostatných substituentov R^5 , R^6 alebo R^7 sa každý nezávisle vyberie z vodíka, halogénu, skupiny C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkyltio, haloalkyl, kyano a alkylkarbonyl,

alebo jej jednotlivé izoméry, racemické alebo neracemické zmesi izomérov, jej prelieky alebo jej farmaceuticky prijateľné soli či solváty.

2. Zlúčenina podľa nároku 1 vyznačujúca sa tým, že R^1 je $-SO_2-A$.
3. Zlúčenina podľa nároku 2 vyznačujúca sa tým, že A je arylová skupina.
4. Zlúčenina podľa nároku 3 vyznačujúca sa tým, že A je fenyl voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny hydroxy, kyano, nižší alkyl, nižší alkoxy, tioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxykarbonyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylamino-karbonyl, alkylkarbonylamino, alkylaminosulfonyl a alkyl-sulfonylamino.
5. Zlúčenina podľa nároku 1 vyznačujúca sa tým, že R^1 je skupina $-S-A$.
6. Zlúčenina podľa nároku 5 vyznačujúca sa tým, že A je arylová skupina.
7. Zlúčenina podľa nároku 6 vyznačujúca sa tým, že A je fenyl voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny hydroxy, kyano, nižší alkyl,

nižší alkoxy, tioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxykarbonyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylaminokarbonyl, alkylkarbonylamino, alkylaminosulfonyl a alkylsulfonylamino.

8. Zlúčenina podľa nároku 1 vyznačujúca sa tým, že R^7 je skupina všeobecného vzorca B a W je atóm dusíka.
9. Zlúčenina podľa nároku 8 vyznačujúca sa tým, že R^1 je $-SO_2-A$.
10. Zlúčenina podľa nároku 9 vyznačujúca sa tým, že A je aryl voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny hydroxy, kyano, nižší alkyl, nižší alkoxy, tioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxykarbonyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylaminokarbonyl, alkylkarbonylamino, alkylaminosulfonyl a alkylsulfonylamino.
11. Zlúčenina podľa nároku 10 vyznačujúca sa tým, že A je fenyl voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny hydroxy, kyano, nižší alkyl, nižší alkoxy, tioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxykarbonyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylaminokarbonyl, alkylkarbonylamino, alkylaminosulfonyl a alkylsulfonylamino.
12. Zlúčenina podľa nároku 9 vyznačujúca sa tým, že A je heteroaryl voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny hydroxy, kyano, nižší alkyl, nižší alkoxy, tioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxykarbonyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylaminokarbonyl, alkylkarbonylamino, alkylaminosulfonyl a alkylsulfonylamino.

13. Zlúčenina podľa nároku 12 vyznačujúca sa tým, že A je pyridyl alebo benzotiazolyl voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny hydroxy, kyano, nižší alkyl, nižší alkoxy, tioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxykarbonyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylaminokarbonyl, alkylkarbonylamino, alkylaminosulfonyl a alkylsulfonylamino.
14. Zlúčenina podľa nároku 8 vyznačujúca sa tým, že R^1 je skupina -S-A.
15. Zlúčenina podľa nároku 14 vyznačujúca sa tým, že A je aryl voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny hydroxy, kyano, nižší alkyl, nižší alkoxy, tioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxykarbonyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylaminokarbonyl, alkylkarbonylamino, alkylaminosulfonyl a alkylsulfonylamino.
16. Zlúčenina podľa nároku 15 vyznačujúca sa tým, že A je fenyl voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny hydroxy, kyano, nižší alkyl, nižší alkoxy, tioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxykarbonyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylaminokarbonyl, alkylkarbonylamino, alkylaminosulfonyl a alkylsulfonylamino.
17. Zlúčenina podľa nároku 1 vyznačujúca sa tým, že R^5 je skupina všeobecného vzorca B a W je atóm dusíka.
18. Zlúčenina podľa nároku 17 vyznačujúca sa tým, že R^1 je -SO₂-A.
19. Zlúčenina podľa nároku 18 vyznačujúca sa tým, že A je arylová skupina.

20. Zlúčenina podľa nároku 19 vyznačujúca sa tým, že A je fenyl voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny hydroxy, kyano, nižší alkyl, nižší alkoxy, tioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxykarbonyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylamino-karbonyl, alkylkarbonylamino, alkylaminosulfonyl a alkyl-sulfonylamino.
21. Zlúčenina podľa nároku 17 vyznačujúca sa tým, že R¹ je skupina -S-A.
22. Zlúčenina podľa nároku 21 vyznačujúca sa tým, že A je aryl voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny hydroxy, kyano, nižší alkyl, nižší alkoxy, tioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxykarbonyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylamino-karbonyl, alkylkarbonylamino, alkylaminosulfonyl a alkyl-sulfonylamino.
23. Zlúčenina podľa nároku 22 vyznačujúca sa tým, že A je fenyl voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny hydroxy, kyano, nižší alkyl, nižší alkoxy, tioalkyl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, alkoxykarbonyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylamino-karbonyl, alkylkarbonylamino, alkylaminosulfonyl a alkyl-sulfonylamino.
24. Zlúčenina podľa nároku 8, kde zlúčeninou je:
- 3-benzénsulfonyl-7-piperazín-1-yl-1H-indol,
- 3-benzénsulfonyl-1-metyl-7-piperazín-1-yl-1H-indol,
- 3-benzénsulfonyl-2-metyl-7-piperazín-1-yl-1H-indol,
- 3-(4-chlórbenzénsulfonyl)-2-metyl-7-piperazín-1-yl-1H-indol,

3-(4-metoxibenzénsulfonyl)-2-metyl-7-piperazín-1-yl-1H-indol,
7-piperazín-1-yl-3-(pyridín-4-sulfonyl)-1H-indol,
7-piperazín-1-yl-3-(pyridín-2-sulfonyl)-1H-indol,
1-metyl-7-piperazín-1-yl-3-(pyridín-2-sulfonyl)-1H-indol,
3-benzénsulfonyl-7-(4-metylpiperazín-1-yl)-1H-indol,
3-(3,4-dichlórbenzénsulfonyl)-7-piperazín-1-yl-1H-indol,
2-(7-piperazín-1-yl-1H-indol-3-sulfonyl)-benzotiazol,
3-(4-fluórbenzénsulfonyl)-2-metyl-7-piperazín-1-yl-1H-indol,
3-(4-fluórbenzénsulfonyl)-7-piperazín-1-yl-1H-indol,
3-benzénsulfonyl-7-piperidín-4-yl-1H-indol,
7-piperazín-1-yl-3-(toluén-4-sulfonyl)-1H-indol,
3-(3,5-dichlórbenzénsulfonyl)-7-piperazín-1-yl-1H-indol,
3-(3-chlórbenzénsulfonyl)-7-piperazín-1-yl-1H-indol,
3-(2-chlórbenzénsulfonyl)-7-piperazín-1-yl-1H-indol,
7-piperazín-1-yl-3-(2-trifluórmetylbenzénsulfonyl)-1H-indol,
1-metyl-7-piperazín-1-yl-3-(2-trifluórmetylbenzénsulfonyl)-1H-indol,
3-(4-fluórbenzénsulfonyl)-1-metyl-7-piperazín-1-yl-1H-indol,
1-metyl-7-piperazín-1-yl-3-(pyridín-2-sulfonyl)-1H-indol,
1-metyl-7-piperazín-1-yl-3-(3-trifluórmetylbenzénsulfonyl)-1H-indol,
3-(2-chlórbenzénsulfonyl)-1-metyl-7-piperazín-1-yl-1H-indol,
3-(3-chlórbenzénsulfonyl)-1-metyl-7-piperazín-1-yl-1H-

indol,
 3-benzénsulfonyl-1-metyl-7-(4-metylpiperazín-1-yl)-1H-indol,
 3-(3,4-dichlórbenzénsulfonyl)-7-(4-metylpiperazín-1-yl)-1H-indol,
 3-(2-chlórbenzénsulfonyl)-7-(4-metylpiperazín-1-yl)-1H-indol,
 3-(3-chlórbenzénsulfonyl)-7-(4-metylpiperazín-1-yl)-1H-indol,
 3-(2,4-dichlórbenzénsulfonyl)-7-(4-metylpiperazín-1-yl)-1H-indol,
 3-(3,5-dichlórbenzénsulfonyl)-7-(4-metylpiperazín-1-yl)-1H-indol,
 7-(4-metylpiperazín-1-yl)-3-(2-trifluórmetylbenzénsulfonyl)-1H-indol,
 3-fenylsulfanyl-7-piperazín-1-yl-1H-indol

alebo jej jednotlivý izomér, racemická či neracemická zmes izomérov alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ či solvát.

25. Zlúčenina podľa nároku 17, kde zlúčeninou je:

3-benzénsulfonyl-5-piperazín-1-yl-1H-indol,
 3-benzénsulfonyl-1-metyl-5-piperazín-1-yl-1H-indol,
 3-(2,3-dichlórfenylsulfanyl)-5-piperazín-1-yl-1H-indol,
 3-(2,3-dichlórbenzénsulfonyl)-5-piperazín-1-yl-1H-indol,
 3-(2,3-dichlórbenzénsulfonyl)-1-metyl-5-piperazín-1-yl-1H-indol,
 1-metyl-5-piperazín-1-yl-3-(3-trifluórmetylbenzénsulfonyl)-1H-indol,
 5-piperazín-1-yl-3-(4-trifluórmetylbenzénsulfonyl)-1H-

indol,

3-(4-chlórbenzénsulfonyl)-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol,

3-(3,5-dichlórbenzénsulfonyl)-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol,

3-(3,5-dichlórbenzénsulfonyl)-1-metyl-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol,

3-fenylsulfonyl-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol,

3-(2-chlórbenzénsulfonyl)-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol,

3-(4-fluórbenzénsulfonyl)-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol,

3-(4-fluórbenzénsulfonyl)-1-metyl-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol,

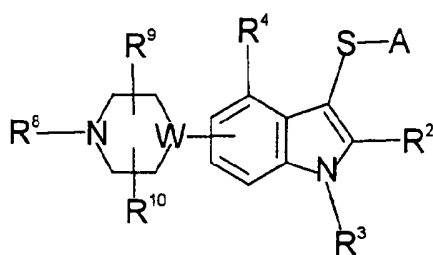
3-(2-chlórbenzénsulfonyl)-1-metyl-5-piperazín-1-yl-1*H*-indol

alebo jej jednotlivý izomér, racemická či neracemická zmes izomérov alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ či solvát.

26. Farmaceutická kompozícia obsahujúca terapeuticky účinné množstvo aspoň jednej zlúčeniny z akéhokoľvek nároku 1 až 25 v primiešanine s aspoň jedným farmaceuticky prijateľným nosičom.
27. Zlúčenina z akéhokoľvek nároku 1 až 25 pre použitie ako liečiva.
28. Použitia jednej alebo viacerých zlúčenín z akéhokoľvek nároku 1 až 25 na výrobu liečiva pre liečenie alebo prevenciu chorobného stavu, ktorý sa zmierni agonistami 5-HT₆.
29. Použitie podľa nároku 28 vyznačujúce sa tým, že chorobný stav zahŕňa poruchy CNS.
30. Použitie podľa nároku 29 vyznačujúce sa tým, že chorobný stav zahŕňa psychózy, schizofréniu, maniodepresiu, neurologické poruchy, poruchy pamäti, ťažkosti s deficitom pozornosti, Parkinsonovu chorobu,

amyotrofickú laterálnu sklerózu, Alzheimerovu chorobu a Huntingtonovu chorobu.

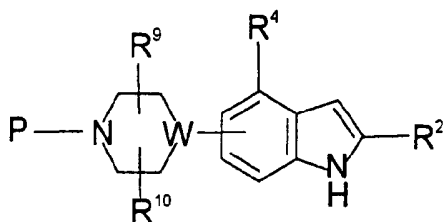
31. Použitie podľa nároku 28 vyznačujúce sa tým, že chorobný stav zahrnuje poruchy gastrointestinálneho traktu.
32. Použitie podľa nároku 28 vyznačujúce sa tým, že chorobným stavom je obezita.
33. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca Ia



vzorec Ia

kde R^8 je vodík alebo C_{1-10} -alkyl a A, R^2 , R^3 , R^4 , R^9 a R^{10} sú rovnaké, ako sa definujú v nároku 1, vyznačujúci sa tým, že zahrnuje

- i) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca 4



vzorec 4

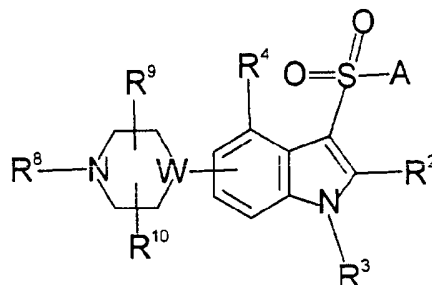
kde P je ochranná skupina a R^2 , R^4 , R^9 a R^{10} sú rovnaké, ako sa definujú v nároku 1,

so zlúčeninou všeobecného vzorca $(A-S)_2$, kde A je aryl alebo heteroaryl,

- ii) voliteľne alkyláciu dusíkového atómu indolovej skupiny,
- iii) odstránenie ochrannej skupiny a
- iv) voliteľne alkyláciu dusíkového atómu piperazínového

alebo piperidínového kruhu.

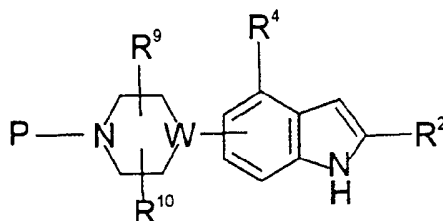
34. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca Ib



vzorec Ib

kde R⁸ je vodík alebo C₁₋₁₀-alkyl a A, R², R³, R⁴, R⁹ a R¹⁰ sú rovnaké, ako sa definujú v nároku 1, vyznačujúci sa tým, že zahrnuje

i) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca 4



vzorec 4

kde P je ochranná skupina a R², R⁴, R⁹ a R¹⁰ sú rovnaké, ako sa definujú v nároku 1,

so zlúčeninou všeobecného vzorca (A-S)₂, kde A je aryl alebo heteroaryl,

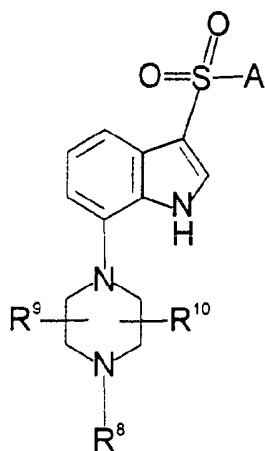
ii) oxidáciu atómu síry zlúčeniny všeobecného vzorca (A-S)₂,

iii) voliteľne alkyláciu dusíkového atómu indolovej skupiny,

iv) odstránenie ochrannej skupiny na dusíkovom atóme piperazínového alebo piperidínového kruhu a

v) voliteľne alkyláciu dusíkového atómu piperazínového alebo piperidínového kruhu.

35. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca 18a



vzorec 18a

kde R^8 je C_{1-10} -alkyl a A, R^9 a R^{10} sú rovnaké, ako sa definujú v nároku 1, vyznačujúci sa tým, že zahrnuje

- i) reakciu 1-halo-2-nitrobenzénu s halometánsulfonylbenzénom,
- ii) amináciu produktu získaného v kroku i) s 1-alkylpiperazínom,
- iii) redukciu nitroskupiny produktu získaného v kroku ii),
- iv) adíciu ortoformiátu k produktu získanému v kroku iii),
- v) cyklizáciu produktu získaného v kroku iv)

za výťažku zlúčeniny vzorca 18a.

36. Vynález, ako sa tu vyššie opísal.