

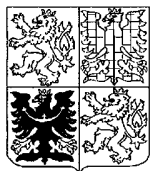
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 82

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **09.07.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.07.1997 19.11.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9714530 1997/9724530**

(33) Země priority: **GB GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.07.2000**
(Věstník č. 7/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/04973**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/02502**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 241/00

A 61 P 25/24

(71) Přihlašovatel:

SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, GB;

(72) Původce:

Bromidge Steven Mark, Harlow, GB;

Moss Stephen Frederick, Harlow, GB;

(74) Zástupce:

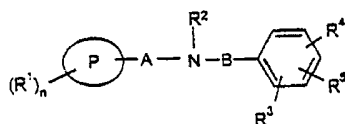
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Sulfonamidové derváty, antagonisté receptoru 5-HT₆, a způsob jejich přípravy

(57) Anotace:

Řešení se týká nových sloučenin vzorce I, majících farmakologickou aktivitu jako antagonisté receptoru 5-HT₆, způsobu pro jejich přípravu, prostředků obsahujících takové sloučeniny a jejich použití pro léčbu onemocnění CNS.



(I)

Sulfonamidové deriváty, antagonisté receptoru 5-HT₆, a způsob jejich přípravy

Oblast techniky

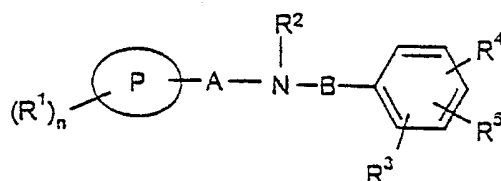
Předkládaný vynález se týká nových sloučenin majících farmakologickou aktivitu, způsobů pro jejich přípravu a prostředků obsahujících takové sloučeniny a jejich použití pro léčbu onemocnění CNS.

Dosavadní stav techniky

EPA 0021580 a EPA 0076072 popisují sulfonamidové deriváty mající antiarytmickou aktivitu. Nyní byla objevena strukturálně odlišná třída sloučenin, které mají antagonistickou aktivitu na 5HT₆ receptoru. Soudí se, že antagonisté 5HT₆ receptoru jsou potenciálně použitelné při léčbě onemocnění CNS jako je úzkost, deprese, epilepsie, obsesivně-kompulsivní onemocnění, migréna, Alzheimerova nemoc, poruchy spánku (včetně poruch 24-hodinového rytmu), poruch příjmu potravy jako je anorexie a bulimie, panické ataky, abstinenčních příznaků při závislosti na látce jako je kokain, ethanol, nikotin a benzodiazepiny, schizofrenie, a také při léčbě onemocnění spojených s míšním traumatem a/nebo poranění hlavy jako je hydrocephalus. Očekává se, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou také použitelné pro zlepšení kognitivní paměti. Očekává se, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou také použitelné pro léčbu některých GI (gastro-intestinálních) onemocnění jako je IBS (syndrom dráždivého tračníku).

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález obsahuje, v prvním aspektu, sloučeninu vzorce I nebo její sůl:



(I)

kde

P je vybrán ze skupiny zahrnující následující skupiny: fenyl, naftyl, anthracenyl, bicyklický heterocyklický kruh, tricyklický heteroaromatický kruh nebo 5-7-členný heterocyklický kruh obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, dusík nebo síru;

A je vybrán ze skupiny zahrnující následující skupiny: jednoduchá vazba, C_{1-6} alkylen nebo C_{1-6} alkenylen;

B je SO_2 ;

R^1 je vybrán ze skupiny zahrnující následující skupiny: halogen, C_{1-6} alkyl volitelně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, C_{3-6} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkoxy, OCF_3 , hydroxylová skupina, hydroxy C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy, nitro-, kyan-, $NR^{10}R^{11}$, kde R^{10} a R^{11} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} alkyl nebo volitelně substituovaný fenyl, SR^{11} , kde R^{11} je stejný, jak je definován výše, nebo je R^1 volitelně substituovaný fenyl naftyl, bicyklický heterocyklický kruh, nebo 5-7-členný heterocyklický kruh obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, dusík nebo síru, nebo tvoří R^1 společně s druhým R^1 substituentem $-O-CH_2-O-$, OCH_2CH_2O- , $-CH_2CH_2CH_2-$, nebo $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$;

n je 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6;

R^2 je vybrán ze skupiny zahrnující následující skupiny: vodík, C_{1-6} alkyl, aryl C_{1-6} alkyl, nebo tvoří spolu se skupinou P 5 až 8-členný kruh volitelně substituovaný jednou nebo více

C_{1-6} alkylovými skupinami;

R^3 je vybrán ze skupiny zahrnující následující skupiny: vodík, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkoxy skupina volitelně substituovaná jedním nebo více atomy fluoru, hydroxy, hydroxy C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy, nitro, trifluormethyl, kyan nebo aryl nebo tvoří spolu se skupinou R^5 skupinu $(CH_2)_2O$ nebo $(CH_2)_3O$ volitelně substituovanou jednou nebo více C_{1-6} alkylovými skupinami; R^4 je $-X(CH_2)_p-R^6$, kde X je vybrán ze skupiny zahrnující následující skupiny: jednoduchá vazba, CH_2 , O , NH , nebo N -alkyl a p je 0 až 6 a R^6 volitelně substituovaný 4- až 7-členný heterocyklický kruh obsahující 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny skládající se z kyslíku, dusíku nebo síry, nebo je R^6 NR^7R^8 , kde R^7 a R^8 jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující následující skupiny: vodík, C_{1-6} alkyl nebo aryl C_{1-6} alkyl; a R^5 je skupina R^3 nebo tvoří spolu s R^3 skupinu $(CH_2)_2O$ nebo $(CH_2)_3O$ volitelně substituovanou jednou nebo více C_{1-6} alkylovými skupinami.

C_{1-6} alkyl, ať samostatně, nebo jako součást jiné skupiny, může být přímý nebo rozvětvený. Jak je zde použit, zahrnuje termín aryl fenyl a naftyl. Pokud je skupina definována jako "volitelně substituovaná", tak zahrnují vhodné substituenty - pokud není uvedeno jinak - halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkoxy volitelně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, hydroxy, hydroxy C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy, nitro, trifluormethyl nebo kyano-skupinu.

Když je P bicyklický heterocyklický kruh, tak výhodné příklady zahrnují benzothiofen, indol, chinolin nebo isochinolin. Bicyklické heterocyklické kruhy mohou být také částečně nasycené. Když je P tricyklický heteroaromatický kruh, tak výhodné příklady zahrnují dibenzfuran. Vhodné 5- až 7-členné heterocyklické kruhy

zahrnují thienyl, furyl, pyrrolyl, triazolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolidinyl a pyrazinyl. Heterocyklické kruhy mohou být navázány na zbytek molekuly v jakémkoliv atomu uhlíku, nebo - v případě, že je přítomen, na atomu dusíku. Výhodně je P fenyl nebo naftyl.

A je výhodně jednoduchá vazba, methylen, ethylen nebo $-\text{CH}=\text{CH}-$. Výhodněji je A jednoduchá vazba nebo methylen.

Je-li R^1 bicyklický heterocyklický kruh nebo 5- až 7-členný heterocyklický kruh, tak vhodné příklady zahrnují ty skupiny, které jsou uvedeny v definici pro P.

Je třeba si uvědomit, že pokud se R^1 kombinuje s druhým substituentem R^1 , tak musí být tyto dva substituenty navázány na sousední atomy na kruhu P. Proto když P je fenyl, tak spadají skupiny jako methylendioxyfenyl, ethylendioxyfenyl, indan a tetrahydronaftalen do rozsahu předkládaného vynálezu.

Vhodný R^1 je vodík, halogen, fenyl, C_{1-6} alkoxy, nejlépe OMe, SR^{11} je nejlépe SMe nebo C_{1-6} alkyl volitelně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, například methyl nebo trifluormethyl. Výhodně je R^1 halogen. n je výhodně 0, 1, 2, 3 nebo 4.

Vhodný R^2 je vodík, methyl, nebo tvoří R^2 spolu se skupinou P 5- nebo 6-členný kruh. Je třeba si uvědomit, že pokud jsou P a R^2 navázány na sebe, tak musí být R^2 navázán na sousední atom uhlíku na kruhu P, t.j. v ortho poloze vzhledem ke skupině A.

Je třeba si uvědomit, že pokud jsou R^3/R^5 navázány na sebe, tak musí být tyto dvě skupiny navázány na sousední atomy uhlíku fenylového kruhu. Výhodně je R^3 skupina R^5 , konkrétně vodík.

Výhodně je R^4 v meta poloze vzhledem k substituentu B. X je výhodně vazba, p je 0 a R^6 je volitelně substituovaný 5- až 7-členný heterocyklický kruh. Heterocyklické kruhy mohou být navázány na zbytek molekuly na jakémkoliv atomu uhlíku, nebo - v případě, že je přítomen, na atomu dusíku. Volitelné substituenty pro tyto kruhy, které mohou být přítomné na atomech uhlíku a/nebo dusíku, zahrnují C_{1-6} alkyl, zejména methyl, nebo NR^9R^{10} , kde R^9 a R^{10} jsou nezávisle vodík nebo C_{1-6} alkyl. Lépe je R^4 volitelně substituovaný piperazin. Nejlépe je R^4 N-methyl-piperazin nebo NH-piperazin.

Výhodně je R^5 v para poloze vzhledem k substituentu B. Výhodně je R^5 C_{1-6} alkoxy. Výhodně je R^5 methoxy.

Mezi konkrétní sloučeniny podle předkládaného vynálezu patří:

4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-naftalen-1-yl-
-benzensulfonamid;

N-(4-chlornaftalen-1-yl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonamid;

N-(3-bromfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonamid;

N-(3,4-dichlorbenzyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonamid;

6-chlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

1-[4-methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzen-sulfonyl]-
-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-indol;

N-(3-dichlorfenyl)-4-methoxy-N-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-
-yl)-benzensulfonamid;

1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-7-
-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

N-(3-jod-4-methylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

N-(5-jod-2-methylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

N-(3,4-methylenedioxyfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

6-chlor-1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzenesulfonyl]-5-methyl-2,3-dihydro-1H-indol;

7,8-dichlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzenesulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

7,8-dimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzenesulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

5-brom-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzenesulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

8-chlor-7-methoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzenesulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

6,7-dimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzenesulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzenesulfonyl]-7-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

8-brom-7-methoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzenesulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

5,6-dichlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzenesulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

5,8-dimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzenesulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

6-jod-1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzenesulfonyl]-5-methylthio-2,3-dihydro-1H-indol;

N-(3,4-dichlorfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

N-(3-jodfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

6,7,8-trimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-6-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-1H-indol;
2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-5-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-1H-indol;
1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-1,2,3,5-tetrahydropyrrol[2,3-f]indol;
1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin;
N-(3-bromfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;
N-(2-fluorfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;
N-(2-trifluormethoxyfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;
N-(2-brom-4-methylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;
N-(4-jodfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;
N-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;
N-(2-hydroxymethylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;
4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(2-methylsulfonylfenyl)-benzensulfonamid;
4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-1-yl)-benzensulfonamid;
N-(2-ethylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;
4-methoxy-N-(2-methylfenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;
N-(3,4-dimethylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

4-methoxy-N-(2-methoxy-6-methylfenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

N-(3-fluor-5-pyridin-3-ylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

8-chlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

N-(2-chlor-4-fluorfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

N-(2-trifluormethylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-chinolin-7-yl-benzensulfonamid (E47);

N-(4-bromfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

N-(3-brom-4-methylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

N-(3-brom-2-methylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

4-methoxy-N-(2-methoxydobenzfuran-3-yl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

N-(4-cyklohexylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

N-(2-jodfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

N-(2-chlor-4-jodfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

N-(2-brom-4-fluorfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

N-[4-(4-chlorfenyl)thiazol-2-yl]-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

4-methoxy-N-(3-methylfenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

N-(3-ethylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonamid;
N-(3-chlor-4-bromfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonamid;
N-(2-acetylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonamid;
4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(4-fenylaminofenyl)-
-benzensulfonamid;
4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(4-pentyloxyfenyl)-
-benzensulfonamid;
4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(4-vinylfenyl)-
-benzensulfonamid;
4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(2-pyrrol-1-ylfenyl)-
-benzensulfonamid;
4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-[4-(4-
-nitrofenylsulfanyl)fenyl]-benzensulfonamid;
4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(3-oxazol-5-ylfenyl)-
-benzensulfonamid;
N-(4-brom-3-trifluormethylfenyl)-4-methoxy-3-(4-
-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;
4-methoxy-N-(2,3-dimethylfenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonamid;
N-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)-4-methoxy-3-(4-
-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;
1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-5-
-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-indol;
7-brom-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-
-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
5,8-dichlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
5,7-dichlor-1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin;

1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-
-1,2,3,4-tetrahydrochinolin;
1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-6-
-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin;
6-fluor-1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin;
5-chlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol, hydrochlorid;
N-(2-isopropylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
-benzensulfonamid, hydrochlorid;
N-(4-chlor-naftalen-1-yl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
-benzensulfonamid;
4-methoxy-N-naftalen-1-yl-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;
N-(3-chlor-2-methylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
-benzensulfonamid;
N-indan-5-yl-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;
N-(2-fluorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;
4-methoxy-N-(2-methylsulfonylfenyl)-3-piperazin-1-yl-
-benzensulfonamid;
4-methoxy-3-piperazin-1-yl-N-(2-trifluormethylfenyl)-
benzensulfonamid;
4-methoxy-N-(2-methylfenyl)-3-piperazin-1-yl-
benzensulfonamid;
N-(2-ethylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;
4-methoxy-3-piperazin-1-yl-N-(3-trifluormethylfenyl)-
benzensulfonamid;
N-(3,4-dimethylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
benzensulfonamid;
N-(2-bromfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;
N-(3,4-dichlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
benzensulfonamid;
N-(3-jodfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(3,5-dichlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(3-chlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(2-chlor-3-fluor-4-methylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(4-chlor-3-methylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-benzol[1,3]dioxol-5-yl-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(2-brom-4-methylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(2,5-dibromfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(2,5-dichlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(2-chlor-4-methylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(4-bromfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(2-isopropenylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

4-methoxy-N-(2-methyl-5-nitrofenyl)-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(4-jodfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(4-t-butylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(4-isopropylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(4-hexylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(2,4-dibromnaftalen-1-yl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

4-methoxy-N-(4-methoxybifenyl-3-yl)-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(3-fluor-5-pyridin-3-ylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;
N-bifenyl-2-yl-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;
N-(2-benzylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;
N-(2-propylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;
N-(2-sec-butylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;
N-(2-terc-butylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;
N-(2-butylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;
N-(5-jod-2-methylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;
6-chlor-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-5-methyl-2,3-dihydro-1H-indol, hydrochlorid;
6-jod-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-5-methylsulfanyl-2,3-dihydro-1H-indol;
6-brom-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
8-chlor-2-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-5-methyl-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-indol;
5,8-dimethoxy-2-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, hydrochlorid;
5,8-dichlor-2-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, hydrochlorid;
N-(3-jod-4-methylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;
5,7-dichlor-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
N-(2-chlor-3,5-difluorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(4-chlor-2-trifluormethoxyfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(2,4,5-trichlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(5-chlor-2-methoxyfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(4-chlor-2-trifluormethylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(3,5-dibromfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(3-brom-2,5-dichlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(2,3,5-trichlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(5-brom-2,3-dihydro-benzfuran-7-yl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(2-brom-3,5-dichlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(3-brom-5,6-dichlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(2,5-dibrom-3-fluorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(2,5-dibrom-3-chlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(2,3,5-tribromfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

6-jod-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol;

5-jod-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol;

7-brom-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

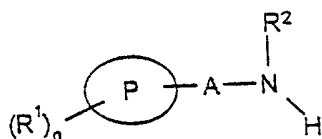
a jejich farmaceuticky přijatelné sole.

Sloučeniny vzorce I mohou tvořit adiční sole s kyselinami, jako jsou běžné farmaceuticky přijatelné kyseliny, například kyselina maleinová, chlorovodíková, bromovodíková, fosforečná, octová, fumarová, salicylová, mléčná, mandlová, vinná a methansulfonová.

Sloučeniny vzorce (I) mohou také tvořit solvaty, jako jsou hydraty a předkládaný vynález také zahrnuje takové formy. Zde uvedený termín "sloučenina vzorce I", zahrnuje také tyto formy.

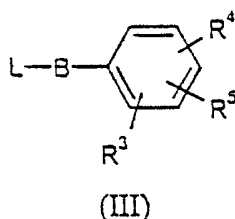
Některé sloučeniny vzorce I mohou existovat ve stereoizomerických formách, včetně diastereomerů a enantiomerů a vynález zahrnuje každou z těchto stereoizomerických forem a jejich směsi, včetně racemických směsí. Různé stereoizomerické formy mohou být separovány jedna od druhé za použití běžných metod, nebo může být daný izomer získán stereospecifickou nebo asymetrickou syntézou. Vynález také zahrnuje jakékoli tautomerní formy a jejich směsi.

Předkládaný vynález obsahuje způsob přípravy sloučeniny vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, který obsahuje reakci sloučeniny vzorce (II):



(II)

kde R^1 , R^2 , n , P a A jsou stejné, jak byly definovány pro vzorec (I), nebo jejich chráněné deriváty, se sloučeninou vzorce (III):



kde B, R³, R⁴ a R⁵ jsou stejné, jak jsou definovány ve vzorci (I), nebo se jedná o jejich chráněné deriváty a L je odštěpitelná skupina; a volitelně potom:

- odstranění jakýchkoliv chránících skupin;
- tvorbu farmaceuticky přijatelné sole.

Mezi vhodné odštěpitelné skupiny patří halogeny, zejména chlor. Reakce sloučenin vzorců (II) a (III) je provedena smísením dvou činidel, volitelně v inertním rozpouštědle jako je dichlormethan, s nebo bez přidání vhodné baze jako je triethylamin (nebo pyridin).

Odborníkům v oboru bude jasné, že může být nezbytné chránění některých skupin. Vhodné chránící skupiny a způsoby jejich navázání a odstranění jsou známy v oboru organické chemie a jsou popsány například v Greene, T.W. "Protective Group in organic synthesis", New York, Wiley (1981).

Sloučeniny vzorce (II) a (III) jsou komerčně dostupné nebo mohou být připraveny známými způsoby nebo způsoby analogickými známým způsobům. Například pro přípravu sloučenin vzorce (I), kde R³ je H, R⁵ je OMe a R⁴ je 1-piperazin, je vhodnou chránící skupinou v meziproduktech vzorce (III) trichloracetyl. Tak při reakci 1-(2-methoxyfenyl)piperazinu s trichloracetylchloridem ve vhodném rozpouštědle jako je dichlormethan za přítomnosti baze jako je diisopropylethylamin vzniká 2-(4-trichloracetyl-piperazin-1-yl)anisol. Reakcí s kyselinou chlorsulfonovou při 0

°C ve vhodném inertním rozpouštědle jako je dichlormethan se získá 3-(4-trichloracetyl-piperazin-1-yl)-4-methoxybenzensulfonyl-chlorid. Při reakci této sloučeniny se sloučeninami vzorce (II), jak jsou popsány výše, po které následuje reakce s 20% vodným hydroxidem draselným, se získá požadovaná sloučenina.

Farmaceuticky přijatelné sole mohou být připraveny běžným způsobem reakcí s vhodnou kyselinou nebo derivátem kyseliny.

Sloučeniny vzorce (I) a jejich farmaceuticky přijatelné sole mají antagonistickou aktivitu na 5HT₂ receptoru a soudí se, že jsou potenciálně použitelné při léčbě onemocnění CNS jako je úzkost, deprese, epilepsie, obscesivně-kompulsivní onemocnění, migréna, Alzheimerova nemoc, poruchy spánku (včetně poruch 24-hodinového rytmu), poruch příjmu potravy jako je anorexie a bulimie, panické ataky, abstinčních příznaků při závislosti na látce jako je kokain, ethanol, nikotin a benzodiazepiny, schizofrenie, a také při léčbě onemocnění spojených s míšním traumatem a/nebo poranění hlavy jako je hydrocephalus. Očekává se, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou také použitelné pro zlepšení kognitivní paměti. Očekává se, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou také použitelné pro léčbu některých GI (gastrointestinálních) onemocnění jako je IBS (syndrom dráždivého tračníku).

Proto poskytuje předkládaný vynález také sloučeninu vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl pro použití jako terapeutické substance, zejména pro léčbu nebo profylaxi výše uvedených onemocnění.

Vynález dále obsahuje způsob pro léčbu nebo profylaxi výše uvedených onemocnění u savců včetně lidí, který obsahuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce (I) nebo její

farmaceuticky přijatelné soli uvedenému jedinci.

V jiném aspektu obsahuje vynález použití sloučeniny vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu léku pro léčbu nebo profylaxi výše uvedených onemocnění.

Předkládaný vynález také obsahuje farmaceutické prostředky, které obsahují sloučeninu vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič.

Farmaceutický prostředek podle předkládaného vynálezu, který může být připraven smísením, výhodně při teplotě okolí a atmosférickém tlaku, je obvykle upraven pro orální, parenterální nebo rektální podání a jako takový může být ve formě tablet, kapslí, orálních kapalných přípravků, prášků, granulí, pastilek, rekonstituovatelných prášků, injekčních nebo infusních roztoků nebo suspenzí nebo čípků. Výhodné jsou prostředky pro orální podání.

Tablety a kapsle pro orální podání mohou být ve formě jednotkových dávek a mohou obsahovat běžné přísady, jako jsou pojiva, plnidla, tabletovací lubrikační činidla, činidla podporující rozpadavost a přijatelná smáčivá činidla. Tablety mohou být potaženy běžnými farmaceutickými technikami.

Orální kapalně prostředky mohou být ve formě například vodných nebo olejových suspenzí, roztoků, emulsí, sirupů nebo elixírů, nebo mohou být ve formě suchého přípravku určeného pro rekonstituci vodou nebo jiným vhodným vehikulem před použitím. Takové kapalně prostředky mohou obsahovat běžná aditiva jako jsou suspendační činidla, emulgační činidla, nevodná vehikula (včetně jedlých olejů), konzervační činidla a - pokud je to žádoucí - běžná barviva a chuťová korigens.

Pro parenterální podání mohou být kapalné dávkové jednotky připraveny za použití sloučeniny podle předkládaného vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelné soli a sterilního vehikula. Sloučenina může být - podle použitého vehikula a koncentrace - buď suspendována, nebo rozpuštěna ve vehikulu. Při přípravě roztoků může být sloučenina rozpuštěna pro injekci a může být sterilizována na filtru před plněním do vhodných lékových nebo ampulí a uzavřením. Výhodně jsou ve vehikulu rozpuštěna pomocná činidla, jako například lokální anestetika, konzervační činidla a pufrovací činidla. Pro zvýšení stability může být prostředek zmrazen po naplnění do lékových a voda může být odstraněna ve vakuu. Parenterální suspenze jsou připraveny v podstatě stejným způsobem s tou výjimkou, že sloučenina je ve vehikulu suspendována a ne rozpuštěna a sterilizace nemůže být provedena filtrací. Sloučenina může být sterilizována expozicí ethylenoxidu před suspendováním ve sterilním vehikulu. Výhodně obsahuje prostředek surfaktant nebo smáčivé činidlo usnadňující rovnoměrnou distribuci sloučeniny.

Prostředek může obsahovat od 0,1% do 99% hmotnostních, lépe od 10% do 60% hmotnostních, aktivního materiálu, v závislosti na způsobu podání.

Dávka sloučeniny použitá pro léčbu výše uvedených onemocnění se bude lišit podle závažnosti onemocnění, hmotnosti pacienta a podle jiných podobných faktorů. Nicméně, vhodné dávkové jednotky mohou být 0,05 až 1000 mg, lépe 0,05 až 20,0 mg, například 0,5 - 5 mg; a takové dávkové jednotky mohou být podány více než jedenkrát denně, například dvakrát až třikrát denně, takže celková denní dávka je v rozmezí od přibližně 0,5 do 100 mg; kdy taková terapie může trvat mnoho týdnů až měsíců.

Při podání sloučenin podle předkládaného vynálezu způsobem

podle předkládaného vynálezu nejsou očekávány žádné nepříjemné toxické účinky.

Následující popisy a příklady ilustrují přípravu sloučenin podle předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Popis 1: 2-(4-methylpiperazin-1-yl)anisol (D1)

Do ledově chladné, mísené suspenze hydridu lithno-hlinitého (7,9 g, 0,21 mol) v suchém tetrahydrofuranu (150 ml) se přidá roztok 1-(2-methoxyfenyl)piperazinu (10 g, 52 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (150 ml) během 0,5 hodiny pod atmosférou argonu. Do chladné směsi se přidá během 0,25 hodiny roztok ethylformiatu (12,6 ml, 0,156 mol) v suchém tetrahydrofuranu (25 ml) a vzniklá suspenze se mísí po dobu 2 hodin při teplotě okolí. Do chladné směsi se pomalu přidá ředěný roztok hydroxidu sodného (15%, 8 ml) a potom voda (24 ml) a celá směs se mísí po dobu 0,25 hodiny. Směs se filtruje a filtrát se koncentruje na olej, který se rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Organická fáze se suší a koncentruje se na olej, který se přečistí chromatografií na silikagelové koloně eluované methanol/dichlormethanovým gradientem za zisku titulní sloučeniny jako bezbarvého oleje (5,7 g, 53%).

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3), 2,36 (3H, s), 2,63 (4H, br s), 3,10 (4H, br s), 3,86 (3H, s), 6,84 - 7,03 (4H, m).

Popis 2: 3-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-methoxybenzensulfonylchlorid (D2)

2-(4-methylpiperazin-1-yl)anisol (200 mg, 1 mmol) se po částech během 10 minut přidá do ledově chladné, mísené kyseliny chlorsulfonové (1,2 ml) pod argonovou atmosférou. Výsledný hnědý

roztok se mísí při 0 °C po dobu 0,25 hodiny a potom při teplotě okolí po dobu dalších 1,25 hodiny. Roztok se pomalu nalije na rozdrcený led (50 g). Do směsi se přidá dichlormethan (50 ml) a potom se přidává nasycený roztok uhličitanu sodného, dokud není dosaženo ve vodné fázi pH 10. Vrstvy se separují a vodné fáze se dále extrahují dichlormethanem. Kombinované organické fáze se suší (Na_2SO_4) a koncentrují se na olej. Olej se mísí s hexanem (4 ml) za zisku titulní sloučeniny jako krémově zbarvené pevné substance (210 mg, 71%).

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3), 2,43 (3H, s), 2,71 (4H, br t, $J = 4,2$), 3,20 (4H, br t, $J = 4,2$), 4,00 (3H, s), 6,97 (1H, d, $J = 8,7$), 7,48 (1H, d, $J = 2,2$), 7,72 (1H, dd, $J = 2,2, 8,7$), MS: m/z (MH^+) = 305.

Popis 3: 2-(4-trichloracetylpiperazin-1-yl)anisol (D3)

Roztok 1-(2-methoxyfenyl)piperazinu (7,0 g) v dichlormethanu (30 ml) se přidá během 0,25 hodiny do míseného roztoku trichloracetylchloridu (4,06 ml) v dichlormethanu (40 ml) při teplotě okolí pod argonovou atmosférou. Potom se přidá diisopropylethylamin (5,95 ml) a celá směs se mísí po dobu 18 hodin. Reakční směs se promyje vodou (2 x 100 ml), suší se (Na_2SO_4) a koncentruje se za zisku titulní sloučeniny (D3) jako oleje (11,2g, 91%). MH^+ 337/339.

Popis 4: 3-(4-trichloracetylpiperazin-1-yl)-4-methoxybenzensulfonylchlorid (D4)

Roztok 2-(4-trichloracetylpiperazin-1-yl)anisol (D3) (10 g) v dichlormethanu (115 ml) se přidá během 0,3 hodiny do ledově chladné kyseliny chlorsulfonové (52 ml). Po 0,5 hodině při 0 °C a potom po 1 hodině při teplotě okolí se roztok nalije na směs ledové vody (500 g) a dichlormethanu (500 ml) za rychlého mísení.

Vrstvy se separují a organická fáze se promyje vodou (2 x 800 ml), suší se (MgSO_4) a koncentruje se za zisku titulní sloučeniny (D4) ve formě pěny (6,0 g, 46%). MH^+ 435/437.

Popis 5: 6-jod-2,3-dihydro-1H-indol (D5)

Tato sloučenina se připraví dříve popsáním způsobem (Heterocycles, 1987, 26, 2817).

Popis 6: 5-jod-2,3-dihydro-1H-indol (D6)

Tato sloučenina se připraví dříve popsáním způsobem (Chem. Pharm. Bull., 1987, 35: 3146).

Popis 7: 3,5-dibromanilin (D7)

Suspenze 3,5-dibromnitrobenzenu (J. Amer. Chem. Soc., 1950, 72, 793) (1,0 g, 3,6 mmol) v methanolu (30 ml) se po částech přidá do mísené směsi práškového železa (0,52 g, 9,3 mmol) v nasyceném roztoku chloridu amonného (50 ml) při 60 °C. Směs se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 2 hodin, filtruje se a filtrát se extrahuje dichlormethanem (2 x 70 ml). Organický extrakt se suší (Na_2SO_4) a koncentruje se ve vakuu za zisku titulní sloučeniny (D7) ve formě oleje (0,787 g, 87%), MH^+ 250/252.

Popis 8: 2-brom-3,5-dichlor-4-nitroanilin (D8)

Roztok N-bromsukcinimidu (2,6 g, 14,5 mmol) v N,N-dimethylformamidu (DMF) (70 ml) se přidá během 20 minut do míseného roztoku 2,5-dichlor-4-nitroanilinu (3,0 g, 14,5 mmol) v DMF (30 ml) při teplotě okolí pod argonovou atmosférou. Po mísení po dobu 18 hodin se směs nalije do vody (1 l) a extrahuje

se dichlormethanem (500 ml). Organický extrakt se promyje vodou (5 x 500 ml), suší se (MgSO_4) a koncentruje se na olej, který se přečistí chromatografií na silikagelové koloně eluované acetat/hexanovým gradientem za zisku titulní sloučeniny (D8) jako žluté pevné substance (1,0 g, 24%), MH^+ 285/287.

Popis 9: 3-brom-2,5-dichlor-nitrobenzen (D9)

Koncentrovaná kyselina sírová (2,2 ml) se pomalu přidá do suspenze 2-brom-3,5-dichlor-4-nitroanilinu (D8) (0,9 g, 3,1 mmol) v ethanolu (20 ml). Výsledný roztok se zahřívá na teplotu zpětného toku a ve dvou částech se přidá drcený dusitan sodný (478 g, 6,9 mmol). Po 0,5hodinách při teplotě zpětného toku se směs ochladí, ředí se dichlormethanem (50 ml) a přidá se nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (50 ml). Vrstvy se separují a organická fáze se suší (Na_2SO_4) a koncentruje se na olej, který se přečistí chromatografií na silikagelové koloně eluované ethylacetat/hexanovým gradientem za zisku titulní sloučeniny (D9) jako oranžové pevné substance (0,67 g, 80%), MH^+ 269/271.

Popis 10: 3-brom-2,5-dichloranilin (D10)

3-brom-2,5-dichlornitrobenzen (D9) reaguje s práškovým železem způsobem popsaným v popisu 7 za zisku titulní sloučeniny (D10) ve formě pevné substance (77%), MH^+ 240/242.

Popis 11: 2,3,6-trichlor-4-nitroanilin (D11)

Do suspenze 2,5-dichlor-4-nitroanilinu (4,0 g, 19,3 mmol) v ethanolu (50 ml) se přidají koncentrovaná kyselina chlorovodíková (20 ml) a voda (20 ml). Směs se zahřeje na 50 °C a během 15 minut se přidá peroxid vodíku (6 ml). Směs se udržuje při této teplotě po dobu dalších 2 hodin, ochladí se na pokojovou teplotu a pevná

substance se odfiltruje a promyje se vodou (2 x 20 ml) za zisku titulní sloučeniny (D11) (4,1 g, 88%), MH^+ 241/243.

Popis 12: 2,3,5-trichlor-4-nitrobenzen (D12)

2,3,6-trichlor-4-nitroanilin (D11) se deaminuje způsobem popsaným v popisu 9 za zisku titulní sloučeniny (D12) (64%), MH^+ 226/228.

Popis 13: 2,3,5-trichloranilin (D13)

2,3,5-trichlor-4-nitrobenzen (D12) se redukuje s práškovým železem způsobem popsaným v popisu 7 za zisku titulní sloučeniny (D13) (68%), MH^+ 196/198.

Popis 14: 7-amino-5-brom-2,3-dihydrobenzofuran (D14)

Koncentrovaná kyselina sírová (8 ml) se přidá během 5 minut do mísené směsi kyseliny 5-brom-2,3-dihydrobenzofuran-7-karboxylové (0,55 g, 2,3 mmol) v chloroformu (27 ml) při 45 °C. Potom se po částech během 0,5 hodiny přidá azid sodný (0,737 g, 11,3 mmol) a uvedená teplota se udržuje po dobu další 1 hodiny a potom se směs nalije na led (100 g) a extrahuje se chloroformem (2 x 50 ml). Vodná fáze se alkalizuje na pH 12 40% roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se chloroformem (2 x 50 ml). Extrakt se suší (Na_2SO_4), koncentruje se a zbytek se přečistí chromatografií na silikagelové koloně eluované aceton/toluenovým gradientem za zisku titulní sloučeniny (D14) jako pevné substance (63 mg, 13%), MH^+ 214/216.

Popis 15: 7-brom-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (D15)

Roztok 7-bromchinolinu (J. Amer. Chem. Soc. 1947, 69: 705),

(362 mg, 1,74 mmol) v ledové kyselině octové (10 ml) reaguje s díly kyanborohydridu sodného (437 mg, 7,0 mmol) pod argonovou atmosférou při teplotě okolí. Po 18 hodinách při této teplotě se směs ochladí v ledové lázni a přidává se do ní voda (35 ml) a 50% vodný roztok hydroxidu sodného, do dosažení pH 14. Směs se extrahuje dichlormethanem a organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se (Na_2SO_4) a koncentruje se ve vakuu na zbytek, který se přečistí chromatografií na silikagelové koloně eluované methanolovým/dichlormethanovým gradientem za zisku titulní sloučeniny (D15) (168 mg, 46%), MH^+ 212/214.

Popis 16: 3-(4-methyl-1-piperazin-1-yl)-4-methoxybenzensulfonamid (D16)

Titulní sloučenina (D16) se připraví s 35% výtěžkem reakcí sulfonylchloridu (D2) s nadbytkem vodného amoniaku v acetonu.

Mnoho z meziproductů použitých v přípravě sloučenin podle předkládaného vynálezu může být připraveno známými postupy. Tyto postupy jsou uvedeny v tabulce A.

Tabulka A

Popis č.	Jméno sloučeniny	Odkaz
17	6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-indol (D17)	J. Med. Chem. 1998, 41(10), 1598-1612
18	6-chlor-5-methyl-2,3-dihydro-1H-indol (D18)	WO-95/01976

19	7,8-dichlor-1,2,3,4- -tetrahydroisochinolin (D19)	J. Org. Chem. 1980 45(10), 1950-3
20	7,8-dimethoxy-1,2,3,4- -tetrahydroisochinolin (D20)	J. Org. Chem. 1980 33(2), 494-503
21	5-brom-1,2,3,4- -tetrahydroisochinolin (D21)	WO-95/13274
22	8-chlor-7-methoxy-1,2,3,4- -tetrahydroisochinolin (D22)	J. Med. Chem. 1982, 25(10), 1235-40
23	6,7-dimethoxy-1,2,3,4- -tetrahydroisochinolin (D23)	J. Org. Chem. 1982, 33(2), 494-503
24	7-fenyl-1,2,3,4- -tetrahydroisochinolin (D24)	J. Pharm. Sci. 1970, 59(1), 59-62
25	8-brom-7-methoxy-1,2,3,4- -tetrahydroisochinolin (D25)	J. Het. Chem. 1978, 15(3), 429-32
26	5,6-dichlor-1,2,3,4- -tetrahydroisochinolin (D26)	J. Med. Chem. 1980, 25(3), 506-511
27	5,8-dimethoxy-1,2,3,4- -tetrahydroisochinolin (D27)	J. Med. Chem. 1981, 24(12), 1432-7
28	6-jod-5-methylthio-2,3- dihydro-1H-indol (D28)	WO-95/01976
29	6,7,8-trimethoxy-1,2,3,4- -tetrahydroisochinolin (D29)	Heterocycles 1989, 29(6), 2817-22

10.04.00

30	6-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-1H-indol (D30)	FR-2530246 CA:101:23351
31	5-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-1H-indol (D31)	FR-2530246 CA:101:23351
32	1,2,3,5-tetrahydropyrrolo-[2,3-f]-indol (D32)	J. Med. Chem. 1996, 39(25), 4966-77
33	3-fluor-5-pyridin-3-ylanilin (D33)	WO 96/23783
34	8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (D34)	J. Med. Chem. 1980, 23(5), 506-511
35	5-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-indol (D35)	WO 97/48700
36	7-brom-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (D36)	WO 98/06699
37	5,8-dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (D37)	J. Med. Chem. 1980, 23(5), 506-511
38	5,8-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (D38)	J. Med. Chem. 1980, 23(5), 506-511
39	6-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (D39)	JP-55040616
40	6-brom-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (D40)	EP-702004

41	8-chlor-1,2,3,4- -tetrahydrochinolin (D41)	J. Med. Chem. 1980, 23(5), 506-511
42	5-methyl-6-trifluormethyl- -2,3-dihydro-1H-indol (D42)	WO 97/8700
43	5,7-dichlor-1,2,3,4- -tetrahydrochinolin (D43)	JP-55040616

Příklad 1: 4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-naftalen-1-yl-
-benzensulfonamid, hydrochlorid (E1)

1-naftylamin (29 mg, 0,2 mmol) se přidá do míseného roztoku 3-(4-methylpiperazinyl)-4-methoxybenzensulfonylchloridu (D2) (60 mg, 0,2 mmol) v acetonu (1 ml) při teplotě okolí. Po mísení po dobu 18 hodin se sraženina odfiltruje a promyje se acetonem a diethyletherem za zisku titulní sloučeniny (E1) jako krémové pevné substance (60 mg, 67%).

δ_{H} (250 MHz, DMSO- d_6) 2,88 (3H, s), 2,90-2,97 (2H, m), 3,15-3,30 (2H, m), 3,37-3,56 (4H, m), 3,89 (3H, s), 7,11 (1H, d, J = 8,8), 7,22 - 7,59 (6H, m), 7,86 (1H, d, J = 8,3), 7,96 (1H, d, J = 9,0), 8,10 (1H, d, J = 7,0), 10,18 (1H, s), 10,55 (1H, br s), MS: m/z ($\text{MH}^+ - \text{HCl}$) = 412.

Sloučeniny v tabulkách 1 a 2 byly připraveny způsobem podobným způsobu podle příkladu 1 za použití 3-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-methoxybenzensulfonylchloridu (D2) a vhodného aminu. Všechny aminy jsou buď komerčně dostupné, nebo mohou být připraveny způsoby uvedenými v tabulce A, výše. Pokud je to nutné, tak je provedeno přečištění rekrytalizací nebo alternativně zpracování ve vodném roztoku baze (K_2CO_3), po které následuje přečištění na

chromatografické koloně.

Tabulka 1

Sloučenina	δ_{H} (250 MHz, DMSO- d_6)	MS (MH ⁺)
N-chlornaftalen-1-yl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzensulfonamid, hydrochlorid (E2)	2,75 (3H, d, J=4,5), 2,70-2,84 (2H, m), 3,02 -3,45 (4H, m), 3,74 (3H, s), 6,95 (1H, d, J=8,5), 7,07-7,13 (2H,m), 7,21 (1H, d, J=8,5), 7,48-7,62 (3H,m), 8,04 (1H,t,J=7,2), 10,11 (1H,s), 10,20 (1H,br s).	446
N-(3-bromfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid, hydrochlorid (E3)	2,68 (3H,d, J=3,5), 2,78- 2,88 (2H,br m), 3,0-3,10 (2H,m), 3,30-3,40 (4H,m), 3,71 (3H,s), 6,96-7,32 (7H, m), 10,31 (1H,s), 10,47 (1H, br s)	440
N-(3,4-dichlorbenzyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzensulfonamid, J=6,4), hydrochlorid (E4)	2,80 (3H,s), 3,06-3,55 (8H, m), 3,86 (3H,s), 4,00 (2H,d, 7,06 (1H,d,J=8,6), 7,18-7,22 (2H,m), 7,35-7,40 (2H,m), 7,50 (1H,d,J=8,3), 8,18 (1H, s), 10,83 (1H,s).	444
6-chlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-1,2,3,4-	2,68 (3H,s), 2,89-3,31 (12H, m), 3,74 (3H,s), 4,12 (2H,t, J=16,5), 7,01-7,11 (6H,m),	436

10.04.00

tetrahydroisochinolin, hydrochlorid (E5)	7,38-7,48 (2H,m), 9,15 (1H,s), 10,91 (1H,s).
1-[4-methoxy-3-(4- -methylpiperazin-1-yl)- -benzensulfonyl]-6-trifluor- methyl-2,3-dihydro-1H-indol, hydrochlorid (E6)	2,64 (3H,s), 2,80-3,03 (6H,m), 456 3,20-3,39 (4H,m), 3,68 (3H,s), 3,74-3,81 (2H,t, J=8,6), 6,95 (1H,d,J=2,2), 7,02-7,07 (1H,d, J=13,0), 7,21-7,22 (2H,d, J=2,1), 7,30-7,35 (1H,dd,J= 2,2, 8,6), 7,50 (1H,s), 10,65 (1H,s).
N-(3-chlorfenyl)-4-methoxy-3- -(4-methylpiperazin-1-yl)- benzensulfonamid (E7)	2,34 (3H,s), 2,57 (4H,s), 410 2,97 (4H,s), 3,10 (3H,s), 3,93 (3H,s), 6,87-6,90 (2H,m), 7,04- 7,10 (2H,m), 7,04-7,10 (2H,m), 7,18-7,31 (2H,m).
1-[4-methoxy-3-(4- -methylpiperazin-1-yl)- -benzensulfonyl]-7-trifluor- methyl-1,2,3,4- -tetrahydrochinolin (E8)	1,59-1,69 (2H,m), 2,33 (3H,s), 456 2,41-2,52 (6H,br s), 2,90 (4H,s), 3,80 (2H,t,J=5,7), 3,89 (3H,s), 6,83 (1H,d,J=8,6), 6,94 (1H,d,J=2,2), 7,06-7,10 (1H,d,J= 7,9), 7,29 (1H,s), 7,35 (1H, dd,J=2,3, 8,5), 8,16 (1H,s).

Tabulka 2

Sloučenina	MS (MH ⁺)
N-(3-jod-4-methylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid, hydrochlorid (E9)	502
N-(5-jod-2-methylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid, hydrochlorid (E10)	502
N-(3,4-methylenedioxyfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzensulfonamid, hydrochlorid (E11)	406
6-chlor-1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-5-methyl-2,3-dihydro-1H-indol (E12)	436
7,8-dichlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, hydrochlorid (E13)	470/ 472
7,8-dimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, hydrochlorid (E14)	462
5-brom-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (E15)	480/482
8-chlor-7-methoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, (E16)	466

6,7-dimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, hydrochlorid (E17)	462
2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-7-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, hydrochlorid (E18)	478
8-brom-7-methoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (E19)	510/ 512
5,6-dichlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, hydrochlorid, (E20)	470/ 472
5,8-dimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, hydrochlorid (E21)	462
6-jod-1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-5-methylthio-2,3-dihydro-1H-indol, hydrochlorid (E22)	560
N-(3,4-dichlorfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid, hydrochlorid (E23)	430/ 432
N-(3-jodfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid, hydrochlorid (E24)	488
6,7,8-trimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (E25)	492
2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-6-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-1H-indol, hydrochlorid (E26)	465

2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-5-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-1H-indol, hydrochlorid (E27)	465
1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-1,2,3,5-tetrahydropyrrol[2,3-f]indol, hydrochlorid (E28)	427
N-(2-fluorfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid, hydrochlorid (E31)	380
N-(2-trifluormethoxyfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid, hydrochlorid (E32)	446
N-(2-brom-4-methylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid, hydrochlorid (E33)	454/ 456
N-(4-jodfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid, hydrochlorid (E34)	488
N-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid, hydrochlorid (E35)	492
N-(2-hydroxymethylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid, hydrochlorid (E36)	392
4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(2-methylsulfonylfenyl)-benzensulfonamid, hydrochlorid (E37)	408
4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-yl)-benzensulfonamid, hydrochlorid (E38)	416

N- (2-ethylfenyl) -4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) - -benzensulfonamid, hydrochlorid (E39)	390
4-methoxy-N- (2-methylfenyl) -3- (4-methylpiperazin-1-yl) - -benzensulfonamid, hydrochlorid (E40)	376
N- (3,4-dimethylfenyl) -4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1- yl) -benzensulfonamid, hydrochlorid (E41)	390
4-methoxy-N- (2-methoxy-6-methylfenyl) -3- (4- -methylpiperazin-1-yl) -benzensulfonamid, hydrochlorid (E42)	406
N- (3-fluor-5-pyridin-3-ylfenyl) -4-methoxy-3- (4- -methylpiperazin-1-yl) -benzensulfonamid, hydrochlorid (E43)	457
8-chlor-2- [4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) - -benzensulfonyl] -1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, hydrochlorid (E44)	436/438
N- (2-chlor-4-fluorfenyl) -4-methoxy-3- (4-methylpiperazin- -1-yl) -benzensulfonamid, hydrochlorid (E45)	414/416
N- (2-trifluormethylfenyl) -4-methoxy-3- (4-methylpiperazin- -1-yl) -benzensulfonamid, hydrochlorid (E46)	430
4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) -N-chinolin-7-yl- -benzensulfonamid, hydrochlorid (E47)	413
N- (4-bromfenyl) -4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) - -benzensulfonamid, hydrochlorid (E48)	440/442
N- (3-brom-4-methylfenyl) -4-methoxy-3- (4-methylpiperazin- -1-yl) -benzensulfonamid, hydrochlorid (E49)	454/456

N- (3-brom-2-methylfenyl) -4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) -benzensulfonamid, hydrochlorid (E50)	454/456
4-methoxy-N- (2-methoxydobenzfuran-3-yl) -3- (4-methylpiperazin-1-yl) -benzensulfonamid, hydrochlorid (E51)	482
N- (4-cyklohexylfenyl) -4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) -benzensulfonamid, hydrochlorid (E52)	444
N- (2-jodfenyl) -4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) -benzensulfonamid, hydrochlorid (E53)	488
N- (2-chlor-4-jodfenyl) -4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) -benzensulfonamid, hydrochlorid (E54)	522/524
N- (2-brom-4-fluorfenyl) -4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) -benzensulfonamid, hydrochlorid (E55)	458/460
N- [4- (4-chlorfenyl) thiazol-2-yl] -4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) -benzensulfonamid, hydrochlorid (E56)	479/460
4-methoxy-N- (3-methylfenyl) -3- (4-methylpiperazin-1-yl) -benzensulfonamid, hydrochlorid (E57)	376
N- (3-ethylfenyl) -4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) -benzensulfonamid, hydrochlorid (E58)	390
N- (3-chlor-4-bromfenyl) -4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) -benzensulfonamid, hydrochlorid (E59)	474/476
N- (2-acetylfenyl) -4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) -benzensulfonamid, hydrochlorid (E60)	404

4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(4-fenylaminofenyl)-benzensulfonamid, hydrochlorid (E61)	453
4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(4-pentyloxyfenyl)-benzensulfonamid, hydrochlorid (E62)	448
4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(4-vinylfenyl)-benzensulfonamid, hydrochlorid (E63)	388
4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(2-pyrrol-1-ylfenyl)-benzensulfonamid, hydrochlorid (E64)	427
4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-[4-(4-nitrofenylsulfanyl)fenyl]-benzensulfonamid, hydrochlorid (E65)	515
4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(3-oxazol-5-ylfenyl)-benzensulfonamid, hydrochlorid (E66)	429
N-(4-brom-3-trifluormethylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid, hydrochlorid (E67)	508/510
4-methoxy-N-(2,3-dimethylfenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid, hydrochlorid (E68)	390
N-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid, hydrochlorid (E69)	464/466
1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-5-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-indol, hydrochlorid (E70)	456

7-brom-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, hydrochlorid
(E71) 480/482

5,8-dichlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,
hydrochlorid (E72) 470/472

5,7-dichlor-1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
hydrochlorid (E73) 470/472

1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-
-1,2,3,4-tetrahydrochinolin, (E75) 402

1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-
-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin, (E76) 416

6-fluor-1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (E77) 434

Příklad 78: 5-chlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol, hydrochlorid (E78)

Hydrid sodný (20 mg 60% disperse v minerálním oleji, 0,5 mmol) se přidá do roztoku 3-(4-methyl-1-piperazin-1-yl)-4-methoxy-benzensulfonamidu (D16) (53 mg, 0,19 mmol) v DMF (2 ml) v jednom díle při teplotě okolí pod argonem. Mísení pokračuje po dobu 1 hodiny a potom se přidá roztok 1,2-bis-brommethyl-4-chlorbenzenu (110 mg, 0,37 mmol) v DMF (0,5 ml). Reakční směs se zahřívá po dobu 3 hodin při 60 °C, ochladí se a rozdělí se mezi vodu a dichlormethan. Organická fáze se suší přes síran sodný a

koncentruje se ve vakuu. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za zisku materiálu, který se přemění na titulní sloučeninu reakcí s 1M etherické HCl. MS: m/z (MH^+) = 422/424.

Příklad 29: 1-(4-methoxy-1-piperazin-1-yl)benzensulfonyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin, hydrochlorid (E29)

Roztok 1-(4-methoxy-1-piperazin-1-yl)benzensulfonyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu (E8) (70 mg, 0,15 mmol) a 1-chlorethylchlorformiatu (0,08 ml, 0,75 mmol) v 1,2-dichlorethanu (2 ml) se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 18 hodin a potom se ochladí na teplotu okolí. Přidá se N,N-diisopropylethylamin (0,05 ml, 0,26 mmol) a výsledný roztok se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo se odstraní, zbytek se rozpustí v methanolu (4 ml) a reakční směs se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo se částečně odstraní, přidá se dichlormethan (20 ml) a roztok se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml), suší se ($MgSO_4$), a potom se odpaří. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelové koloně eluované methanol/chloroformovým gradientem za zisku sulfonamidového derivátu jako žlutavého oleje. Olej se rozpustí v acetonu (0,5 ml) a přidá se 1M roztok hydrogenchloridu v diethyletheru (0,1 ml). Roztok se odpaří a zbytek se odpaří se suchým benzenem (3 x 2 ml) za zisku titulní sloučeniny (E25) jako krémové pevné substance (38 mg, 52%).

δ_H (250 MHz, DMSO- d_6), 1,58 (2H, m), 2,51 (2H, m), 3,01 (4H, br s), 3,16 (4H, br s), 3,79 (2H, t, $J = 5,80$), 3,85 (3H, s), 6,83 (1H, d, $J = 2,10$), 7,13 (1H, d, $J = 8,74$), 7,33 (2H, m), 7,44 (1H, d, $J = 8,11$), 7,95 (1H, s), 9,1 (2H, br s), MS m/z (MH^+) = 456.

Příklad 30: N-(3-bromfenyl)-4-methoxy-1-piperazin-1-ylbenzensulfonamid (E30)

Titulní sločenina se připraví způsobem podle příkladu 29, za použití N-(3-bromfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzensulfonamidu (E3) a 1-chlorethylchlorformiatu.

δ_{H} (250 MHz, DMSO- d_6), 2,84 (8H, m), 3,81 (3H, s), 7,01 - 7,20 (5H, m), 7,23 (1H, m), 7,36 (1H, m). MS: m/z (MH^+) = 426.

Příklad 79: N-(2-isopropylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzensulfonamid, hydrochlorid (E79)

Pyridin (0,28 ml) se přidá do roztoku 2-isopropylanilinu (98 mg) a 3-(4-trichloracetyl)piperazin-1-yl)-4-methoxybenzen-sulfonylchloridu (D4) (300 ml) v dichlormethanu (4 ml) při teplotě okolí. Po 18 hodinách se roztok promyje 1M kyselinou chlorovodíkovou (5 ml) a potom vodou (5 ml). Organická fáze se důkladně mísí s 20% vodným hydroxidem draselným (0,5 ml) po dobu 18 hodin. Potom se do směsi přidá 10% vodný roztok KH_2PO_4 (8 ml) a po 0,25 hodinách mísení se separují vrstvy. Organická vrstva se suší (Na_2SO_4), okyselí se 1M etherickým chlorovodíkem (2 ml) a koncentruje se na olej, který se mísí s acetonem/diethyletherem za zisku titulní sloučeniny (E79) jako bílé pevné substance (0,224 g, 83%). MH^+ 390.

Sloučeniny v tabulce 3 byly připraveny způsobem podobným způsobu podle příkladu 79 za použití 3-(4-trichloracetyl-piperazin-1-yl)-4-methoxybenzensulfonylchloridu (D4) a vhodného aminu. Všechny aminy jsou buď komerčně dostupné, nebo mohou být připraveny způsoby uvedenými výše.

Tabulka 3
Sloučenina

MS (MH⁺)

N-(4-chlornaftalen-1-yl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl- -benzensulfonamid, hydrochlorid (E80)	432/434
4-methoxy-N-naftalen-1-yl-3-piperazin-1-yl- -benzensulfonamid, hydrochlorid (E81)	398
N-(3-chlor-2-methylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl- -benzensulfonamid, hydrochlorid (E82)	396/398
N-indan-5-yl-4-methoxy-3-piperazin-1-yl- benzensulfonamid, hydrochlorid (E83)	388
N-(2-fluorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl- benzensulfonamid, hydrochlorid (E84)	366
4-methoxy-N-(2-methylsulfanylfenyl)-3-piperazin-1-yl- -benzensulfonamid, hydrochlorid (E85)	394
4-methoxy-3-piperazin-1-yl-N-(2-trifluormethylfenyl)- benzensulfonamid, hydrochlorid (E86)	416
4-methoxy-N-(2-methylfenyl)-3-piperazin-1-yl- benzensulfonamid, hydrochlorid (E87)	362
N-(2-ethylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl- benzensulfonamid, hydrochlorid (E88)	376
4-methoxy-3-piperazin-1-yl-N-(3-trifluormethylfenyl)- benzensulfonamid, hydrochlorid (E89)	416

N-(3,4-dimethylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E90)	376
N-(2-bromfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E91)	426/428
N-(3,4-dichlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E92)	416/418
N-(3-jodfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E93)	474
N-(3,5-dichlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E94)	416/418
N-(3-chlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E95)	382/384
N-(2-chlor-3-fluor-4-methylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E96)	414/416
N-(4-chlor-3-methylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E97)	396/398
N-benzol[1,3]dioxol-5-yl-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E98)	392
N-(2-brom-4-methylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E99)	440/442
N-(2,5-dibromfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E100)	504/506

N-(2,5-dichlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl- benzensulfonamid, hydrochlorid (E101)	416/418
N-(2-chlor-4-methylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl- benzensulfonamid, hydrochlorid	396/398
N-(4-bromfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl- benzensulfonamid, hydrochlorid (E103)	426/428
N-(2-isopropenylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl- benzensulfonamid, hydrochlorid (E104)	388
4-methoxy-N-(2-methyl-5-nitrofenyl)-3-piperazin-1-yl- benzensulfonamid, hydrochlorid (E105)	407
N-(4-jodfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl- benzensulfonamid, hydrochlorid (E106)	474
N-(4-t-butylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl- benzensulfonamid, hydrochlorid (E107)	404
N-(4-isopropylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl- benzensulfonamid, hydrochlorid (E108)	390
N-(4-hexylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl- benzensulfonamid, hydrochlorid (E109)	432
N-(2,4-dibromnaftalen-1-yl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl- benzensulfonamid, hydrochlorid (E110)	554/556
4-methoxy-N-(4-methoxybifenyl-3-yl)-3-piperazin-1-yl- benzensulfonamid, hydrochlorid (E111)	454

N-(3-fluor-5-pyridin-3-ylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E112)	443
N-bifenyl-2-yl-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E113)	424
N-(2-benzylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E114)	438
N-(2-propylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E115)	390
N-(2-sec-butylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E116)	404
N-(2-terc-butylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E117)	404
N-(2-butylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E118)	404
N-(5-jod-2-methylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E119)	488
N-(2-chlor-3,5-difuorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E129)	418/420
N-(4-chlor-2-trifluormethoxyfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E130)	466/468
N-(2,4,5-trichlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E131)	450/452

N-(5-chlor-2-methoxyfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E132)	412/414
N-(4-chlor-2-trifluormethylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E133)	450/452
N-(3,5-dibromfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E134)	506/508
N-(3-brom-2,5-dichlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E135)	494/496
N-(2,3,5-trichlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E136)	450/452
N-(5-brom-2,3-dihydro-benzfuran-7-yl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E137)	468/470
N-(2-brom-3,5-dichlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid (E138)	
N-(3-brom-5,6-dichlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid (E139)	
N-(2,5-dibrom-3-fluorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid (E140)	
N-(2,5-dibrom-3-chlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid (E141)	
N-(2,3,5-tribromfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid (E142)	

Příklad 120: 6-chlor-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-5-methyl-2,3--dihydro-1H-indol, hydrochlorid (E120)

Pyridin (0,28 ml) se přidá do míseného roztoku 6-chlor-5-methyl-2,3-dihydro-1H-indolu (WO 9501976) (0,116 g) a 3-(4-trichloracetylpiperazin-1-yl)-4-methoxybenzensulfonylchloridu (D4) (300 mg) v dichlormethanu (4 ml) při teplotě okolí. Po 18 hodinách se roztok promyje 1M kyselinou chlorovodíkovou (5 ml), vodou (5 ml), suší se (MgSO_4) a koncentruje se na olej. Olej se rozpustí v 1,4-dioxanu (13 ml) a přidá se 0,15 M roztok hydroxidu draselného. Roztok se míchá při teplotě okolí po dobu 4 hodin a potom se koncentruje pro odstranění organického rozpouštědla, ředí se vodou (10 ml) a roztok se extrahuje dichlormethanem (20 ml). Organická vrstva se suší (Na_2SO_4), okyselí se 1M etherickým chlorovodíkem (2 ml) a koncentruje se na pevnou substanci, která se mísí s acetonem za zisku titulní sloučeniny (0,175 g, 55%). MH^+ 422/424.

Sloučeniny v tabulce 4 byly připraveny způsobem podobným způsobu podle příkladu 120 za použití 3-(4-trichloracetyl-piperazin-1-yl)-4-methoxybenzensulfonylchloridu (D4) a vhodného aminu. Všechny aminy jsou buď komerčně dostupné, nebo mohou být připraveny způsoby uvedenými výše.

Tabulka 4

Sloučenina	MS (MH^+)
6-jod-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-5-methylsulfanyl-2,3-dihydro-1H-indol, hydrochlorid (E121)	546
6-brom-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin, hydrochlorid (E122)	466/468

8-chlor-2-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)- -1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, hydrochlorid (E123)	422/424
1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-5-methyl-6- -trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-indol, hydrochlorid (E124)	456
6-jod-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-2,3- -dihydro-1H-indol, hydrochlorid (E143)	500
5-jod-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-2,3- -dihydro-1H-indol, hydrochlorid (E144)	500
7-brom-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)- -1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, hydrochlorid (E145)	466/468

Příklad 125: 5,8-dimethoxy-2-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzensulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, hydrochlorid (E125)

Roztok 1-chlorethylchlorformiatu (0,12 ml, 1,11 mmol) a 5,8-dimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu (E21) (111 mg, 0,223 mmol) v 1,2-dichlorethanu (3 ml) se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 0,75 hodiny, ochladí se, ředí se diisopropylethylaminem (0,19 ml, 1,11 mmol) a zahřívá se při teplotě zpětného toku po dobu dalších 2,5 hodin. Roztok se koncentruje na zbytek, který se znovu rozpustí v methanolu, refluxuje se po dobu 1 hodiny a potom se mísí při okolní teplotě po dobu 24 hodin. Směs se koncentruje a zbytek se rozdělí mezi ethylacetat a vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva se suší, koncentruje se a zbytek se přečistí

chromatografií na silikagelové koloně za použití methanol/dichlormethanolového gradientu. Titulní sloučenina se připraví rozpuštěním materiálu ve formě volné baze získaného při chromatografii v aceton/dichlormethanu a okyselením 1 M etherální HCl (53 mg, 49%). MH⁺ 456/458.

Příklad 126: 5,8-dichlor-2-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzen-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, hydrochlorid (E126)

Titulní sloučenina se připraví z jejího N-methylpiperazinového analogu (E72) způsobem popsáným v příkladu 125, ale za provedení reakce při teplotě okolí a za přidání diisopropylethylaminu na počátku reakce. MH⁺ 456/458.

Příklad 127: N-(3-jod-4-methylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid (E127)

Titulní sloučenina se připraví z jejího N-methylpiperazinového analogu (E9) způsobem popsáným v příkladu 125. MH⁺ 488.

Příklad 128: 5,7-dichlor-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzen-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, hydrochlorid (E128)

Titulní sloučenina se připraví z jejího N-methylpiperazinového analogu (E73) způsobem popsáným v příkladu 125. MH⁺ 456/458.

Farmakologická data

Způsob testování 5-HT₆ antagonistické aktivity

Testované sloučeniny se rozpustí v polyethylenglykolu: dimethylsulfoxidu (1:1) při 1 nebo 10 mM a ředí se na 0,1 mM za použití 5 mM Tris pufru (pH 7,7 @ 25 °C). Rozpouštění se usnadní

přidáním 0,02 ml 5M HCl a zahřátím na 40 °C a sonikací po dobu 10 minut. Připraví se seriová ředění léků ve stejném pufru za použití buď TECAN 5052, nebo Biomek 2000 Workstation. Vzorky ředěné testované sloučeniny (0,05 ml) se smísí s 0,05 ml radioaktivně značeného ligandu [³H]-LSD připraveného v inkubačním pufru a 0,4 ml suspenze promytých membrán HeLa 5HT₂ buněk (získaných od Dr. D. Sibley, NUH, Bethesda, viz odkaz 1) (viz tabulka 1), také v inkubačním pufru. Podrobnosti inkubačních podmínek pro každý test jsou uvedeny v tabulce 2. Inkubační pufr je 50 mM Trizma (Sigma, UK), pH 7,7 @ 25 °C, 4 mM MgCl₂.

Po inkubaci při 37 °C se směsi filtrují pomocí Packard Filtermate v Packard TopCount formátu. Filtry se promyjí 4 x 1 ml alikvotami ledově chladného inkubačního pufru. Filtry se suší a impregnují se 0,04 ml Microscint 20 (Packard). IC₅₀ hodnoty se určí z počtu signálů za minutu pomocí čtyř parametrické logistické rovnice pomocí EXCEL (2). K_i hodnoty se vypočítají metodou podle Chenga a Prusoffa (3). pIC₅₀ a pK_i jsou negativní log₁₀ molární IC₅₀ a K_i, v příslušném pořadí.

Tabulka 1: Detaily způsobů použitých pro přípravu membrán pro test vazby

1. resus- pendování buněk/ml	centrifugace resuspendování 1, 2, 3	inkubace před konečnou centrifugací	konc. proteinu v uskladněných aliquotách	buněk/ml v usklad. aliquotách
7 x 10 ⁷	ano	20 min., 37°C	4 mg/ml	1,0 x 10 ⁸

Tabulka 2: Shrnutí podmínek testu vazby na receptor

Protein ($\mu\text{g}/$ vzorek)	radio-ligand [^3H]-LSD (nM)	Specifická aktivita (Ci/mmol)	Nespecifická definice	Kd (nM)
40	2,0	83	methiotepin	3,1

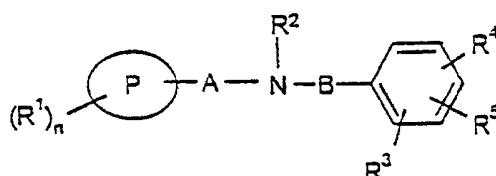
Odkazy:

1. MONSMA, F.J., SHEN, Y., WARD, R.P., HAMBLIN, M.W., SIBLEY, D.R., 1993. Cloning and expresion of novel serotonin receptor with high affinity for tricyclic psychotropic drugs. Mol. Pharmacol. 43: 320-327.
2. BOWEN, W.P., JERMAN, J.C., 1995, Nonlinear regression using spreadsheets. Trends in Pharmacol. Sci. 16: 413-417.
3. CHENG, Y.C., PRUSSOF, W.H., 1973. Relationship between inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50% inhibition (IC_{50}) of enzymatic reaction Biochem. Pharmacol. 92: 881-894.

Všechny testované sloučeniny vykazovaly dobrou selektivní antagonistickou aktivitu na 5-HT₆ receptoru, s pK_i hodnotami 7,5-9,5 na lidských klonovaných 5-HT₆ receptorech. Zejména výhodné sloučeniny měly $\text{pK}_i > 8,5$ a selektivitu > 100 . Příklady takových sloučenin jsou: 3, 8, 21, 29, 32, 37-39, 41, 44, 45, 53, 54, 57-59, 63, 67, 69, 72, 73, 79, 85, 88, 89, 91, 93-95, 100, 104, 107, 113, 117, 118, 119, 121-128, 131, 132, 134-143, 145.

Patentové nároky

1. Sloučenina vzorce (I) nebo její sůl:



(I)

kde

P je vybrán ze skupiny zahrnující následující skupiny: fenyl, naftyl, anthracenyl, bicyklický heterocyklický kruh, tricyklický heteroaromatický kruh nebo 5-7-členný heterocyklický kruh obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, dusík nebo síru;

A je vybrán ze skupiny zahrnující následující skupiny: jednoduchá vazba, C₁₋₆alkylen nebo C₁₋₆alkenylen;

B je SO₂;

R¹ je vybrán ze skupiny zahrnující následující skupiny: halogen, C₁₋₆alkyl volitelně substituovaný jedním nebo více atomy fluoru, C₃₋₆cykloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkoxy, OCF₃, hydroxylová skupina, hydroxyC₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkoxy, nitro-, kyan-, NR¹⁰R¹¹, kde R¹⁰ a R¹¹ jsou nezávisle vodík, C₁₋₆alkyl nebo volitelně substituovaný fenyl, SR¹¹, kde R¹¹ je stejný, jak je definován výše, nebo je R¹ volitelně substituovaný fenyl, naftyl, bicyklický heterocyklický kruh, nebo 5-7-členný heterocyklický kruh obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, dusík nebo síru, nebo tvoří R¹ společně s druhým R¹ substituentem -O-CH₂-O-, OCH₂CH₂O-, -CH₂CH₂CH₂-, nebo -CH₂CH₂CH₂CH₂-;

n je 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6;

R^2 je vybrán ze skupiny zahrnující následující skupiny: vodík, C_{1-6} alkyl, aryl C_{1-6} alkyl, nebo tvoří spolu se skupinou P 5-až 8-členný kruh volitelně substituovaný jednou nebo více

C_{1-6} alkylovými skupinami;

R^3 je vybrán ze skupiny zahrnující následující skupiny: vodík, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkoxy- skupina volitelně substituovaná jedním nebo více atomy fluoru, hydroxy, hydroxy C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkoxy,

C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy, nitro, trifluormethyl, kyan nebo aryl nebo tvoří spolu se skupinou R^5 skupinu $(CH_2)_2O$ nebo $(CH_2)_3O$ volitelně substituovanou jednou nebo více C_{1-6} alkylovými skupinami;

R^4 je $-X(CH_2)_p-R^6$, kde X je vybrán ze skupiny zahrnující následující skupiny: jednoduchá vazba, CH_2 , O, NH, nebo N-alkyl a p je 0 až 6 a R^6 volitelně substituovaný 4- až 7-členný

heterocyklický kruh obsahující 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny skládající se z kyslíku, dusíku nebo síry, nebo je R^6 NR^7R^8 , kde R^7 a R^8 jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující následující skupiny: vodík, C_{1-6} alkyl nebo aryl C_{1-6} alkyl; a R^5 je skupina R^3 nebo tvoří spolu s R^3 skupinu $(CH_2)_2O$ nebo $(CH_2)_3O$ volitelně substituovanou jednou nebo více C_{1-6} alkylovými skupinami.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde P je fenyl nebo naftyl.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, kde R^1 je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, halogen, C_{1-6} alkoxy nebo C_{1-6} alkyl volitelně substituovaný jedním nebo více atomy halogenu.

4. Sloučenina podle jakéhokoliv z nároků 1 až 3, kde R^4 je volitelně substituovaný piperazinový kruh.

5. Sloučenina podle jakéhokoliv z nároků 1 až 4, kde R^5 je methoxy.

6. Sloučenina podle nároku 1, která je:

4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-naftalen-1-yl-
-benzensulfonamid;

N-(4-chlornaftalen-1-yl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonamid;

N-(3-bromfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonamid;

N-(3,4-dichlorbenzyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonamid;

6-chlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

1-[4-methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzen-sulfonyl]-
-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-indol;

N-(3-chlorfenyl)-4-methoxy-N-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-
-yl)-benzensulfonamid;

1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-7-
-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

N-(3-jod-4-methylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonamid;

N-(5-jod-2-methylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
benzensulfonamid;

N-(3,4-methylenedioxyfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-
-yl)-benzensulfonamid;

6-chlor-1-[4-methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzen-
sulfonyl]-5-methyl-2,3-dihydro-1H-indol;

7,8-dichlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

7,8-dimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

5-brom-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-
-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

8-chlor-7-methoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

6,7-dimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-7-
-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
8-brom-7-methoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
5,6-dichlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
5,8-dimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
6-jod-1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzen-
sulfonyl]-5-methylthio-2,3-dihydro-1H-indol;
N-(3,4-dichlorfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonamid;
N-(3-jodfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonamid;
6,7,8-trimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;
2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-6-
-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-1H-indol;
2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-5-
-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-1H-indol;
1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-1,2,
3,5-tetrahydropyrrol[2,3-f]indol;
1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-7-
-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin;
N-(3-bromfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;
N-(2-fluorfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
benzensulfonamid;
N-(2-trifluormethoxyfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-
-yl)-benzensulfonamid;
N-(2-brom-4-methylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-
-yl)-benzensulfonamid;

N-(4-jodfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonamid;

N-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)-4-methoxy-3-(4-
-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

N-(2-hydroxymethylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonamid;

4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(2-methylsulfonylfenyl)-
-benzensulfonamid;

4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(5,6,7,8-tetrahydro-
naftalen-1-yl)-benzensulfonamid;

N-(2-ethylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonamid;

4-methoxy-N-(2-methylfenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonamid;

N-(3,4-dimethylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonamid;

4-methoxy-N-(2-methoxy-6-methylfenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-
-yl)-benzensulfonamid;

N-(3-fluor-5-pyridin-3-ylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-
-1-yl)-benzensulfonamid;

8-chlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-
-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

N-(2-chlor-4-fluorfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-
-1-yl)-benzensulfonamid;

N-(2-trifluormethylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-
-1-yl)-benzensulfonamid;

4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-chinolin-7-yl-
-benzensulfonamid (E47);

N-(4-bromfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonamid;

N-(3-brom-4-methylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-benzensulfonamid;

N- (3-brom-2-methylfenyl) -4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) -
-benzensulfonamid;

4-methoxy-N- (2-methoxydobenzfuran-3-yl) -3- (4-methylpiperazin-
-1-yl) -benzensulfonamid;

N- (4-cyklohexylfenyl) -4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-
-1-yl) -benzensulfonamid;

N- (2-jodfenyl) -4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) -
-benzensulfonamid;

N- (2-chlor-4-jodfenyl) -4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) -
-benzensulfonamid;

N- (2-brom-4-fluorfenyl) -4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) -
-benzensulfonamid;

N- [4- (4-chlorfenyl) thiazol-2-yl] -4-methoxy-3- (4-
-methylpiperazin-1-yl) -benzensulfonamid;

4-methoxy-N- (3-methylfenyl) -3- (4-methylpiperazin-1-yl) -
-benzensulfonamid;

N- (3-ethylfenyl) -4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) -
-benzensulfonamid;

N- (3-chlor-4-bromfenyl) -4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) -
-benzensulfonamid;

N- (2-acetylfenyl) -4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) -
-benzensulfonamid;

4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) -N- (4-fenylaminofenyl) -
-benzensulfonamid;

4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) -N- (4-pentyloxyfenyl) -
-benzensulfonamid;

4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) -N- (4-vinylfenyl) -
-benzensulfonamid;

4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) -N- (2-pyrrol-1-ylfenyl) -
-benzensulfonamid;

4-methoxy-3- (4-methylpiperazin-1-yl) -N- [4- (4-
-nitrofenylsulfanyl) fenyl] -benzensulfonamid;

4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(3-oxazol-5-ylfenyl)-benzensulfonamid;

N-(4-brom-3-trifluormethylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

4-methoxy-N-(2,3-dimethylfenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

N-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonamid;

1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-5-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-indol;

7-brom-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

5,8-dichlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

5,7-dichlor-1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin;

1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin;

1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin;

6-fluor-1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin;

5-chlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzensulfonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol, hydrochlorid;

N-(2-isopropylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid, hydrochlorid;

N-(4-chlornaftalen-1-yl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

4-methoxy-N-naftalen-1-yl-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(3-chlor-2-methylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-indan-5-yl-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(2-fluorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

4-methoxy-N-(2-methylsulfonylphenyl)-3-piperazin-1-yl-
-benzensulfonamid;
4-methoxy-3-piperazin-1-yl-N-(2-trifluormethylphenyl)-
benzensulfonamid;
4-methoxy-N-(2-methylphenyl)-3-piperazin-1-yl-
benzensulfonamid;
N-(2-ethylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;
4-methoxy-3-piperazin-1-yl-N-(3-trifluormethylphenyl)-
benzensulfonamid;
N-(3,4-dimethylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
benzensulfonamid;
N-(2-bromphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;
N-(3,4-dichlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
benzensulfonamid;
N-(3-jodphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;
N-(3,5-dichlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
benzensulfonamid;
N-(3-chlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;
N-(2-chlor-3-fluor-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
benzensulfonamid;
N-(4-chlor-3-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
benzensulfonamid;
N-benzol[1,3]dioxol-5-yl-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
benzensulfonamid;
N-(2-brom-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
benzensulfonamid;
N-(2,5-dibromphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
benzensulfonamid;
N-(2,5-dichlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
benzensulfonamid;
N-(2-chlor-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
benzensulfonamid;
N-(4-bromphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-

benzensulfonamid;

N-(2-isopropenylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-

benzensulfonamid;

4-methoxy-N-(2-methyl-5-nitrofenyl)-3-piperazin-1-yl-

benzensulfonamid;

N-(4-jodfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(4-t-butylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-

benzensulfonamid;

N-(4-isopropylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-

benzensulfonamid;

N-(4-hexylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(2,4-dibromnaftalen-1-yl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-

benzensulfonamid;

4-methoxy-N-(4-methoxybifenyl-3-yl)-3-piperazin-1-yl-

benzensulfonamid;

N-(3-fluor-5-pyridin-3-ylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-

benzensulfonamid;

N-bifenyl-2-yl-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(2-benzylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(2-propylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(2-sec-butylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-

benzensulfonamid;

N-(2-terc-butylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-

benzensulfonamid;

N-(2-butylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(5-jod-2-methylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-

benzensulfonamid;

6-chlor-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-5-

-methyl-2,3-dihydro-1H-indol, hydrochlorid;

6-jod-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-5-

-methylsulfonyl-2,3-dihydro-1H-indol;

6-brom-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-

-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

8-chlor-2-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-
-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-5-methyl-6-
trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-indol;

5,8-dimethoxy-2-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-
-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, hydrochlorid;

5,8-dichlor-2-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-
-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, hydrochlorid;

N-(3-jod-4-methylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
benzensulfonamid;

5,7-dichlor-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-
-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

N-(2-chlor-3,5-difuorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
benzensulfonamid;

N-(4-chlor-2-trifluormethoxyfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-
-1-yl-benzensulfonamid;

N-(2,4,5-trichlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
benzensulfonamid;

N-(5-chlor-2-methoxyfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
benzensulfonamid;

N-(4-chlor-2-trifluormethylfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
benzensulfonamid;

N-(3,5-dibromfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
benzensulfonamid;

N-(3-brom-2,5-dichlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
benzensulfonamid;

N-(2,3,5-trichlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
benzensulfonamid;

N-(5-brom-2,3-dihydro-benzfuran-7-yl)-4-methoxy-3-piperazin-
-1-yl-benzensulfonamid;

N-(2-brom-3,5-dichlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
benzensulfonamid;

N-(3-brom-5,6-dichlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(2,5-dibrom-3-fluorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(2,5-dibrom-3-chlorfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

N-(2,3,5-tribromfenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonamid;

6-jod-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol;

5-jod-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol;

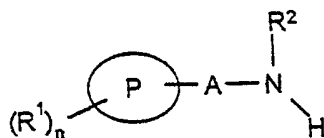
7-brom-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzensulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

a jejich farmaceuticky přijatelné sole.

7. Sloučenina podle jakéhokoliv z nároků 1 až 6 pro použití v terapii.

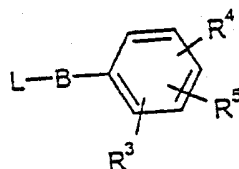
8. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle jakéhokoliv z nároků 1 až 6 a farmaceuticky přijatelný nosič nebo přísadu.

9. Způsob přípravy sloučeniny vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné sole v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje reakci sloučeniny vzorce (II):



(II)

kde R^1 , R^2 , n , P a A jsou stejné, jak byly definovány pro vzorec (I), nebo jejich chráněných derivátů, se sloučeninou vzorce (III):



(III)

kde B , R^3 , R^4 a R^5 jsou stejné, jak jsou definovány ve vzorci (I), nebo se jedná o jejich chráněné deriváty a L je odštěpitelná skupina; a volitelně potom:

- odstranění jakýchkoliv chránících skupin;
- tvorbu farmaceuticky přijatelné sole.

10. Použití sloučeniny podle jakéhokoliv z nároků 1 až 6 pro výrobu léku pro léčbu úzkosti a/nebo deprese.