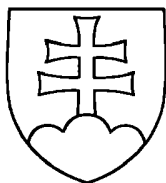


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 15.12.97

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9626377.7
9700901.3
9722757.3

(32) Dátum priority: 19.12.96
17.01.97
27.10.97

(33) Krajina priority: GB, GB, GB

(40) Dátum zverejnenia: 14.02.2000

(86) Číslo PCT: PCT/EP97/07159, 15.12.97

(21) Číslo dokumentu:

808-99

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C 07D 333/34
C 07D 295/135
C 07D 285/14
C 07D 307/79
C 07D 215/36
C 07D 209/30
C 07D 261/10
C 07D 333/62

(71) Prihlasovateľ: SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, Middlesex, GB;

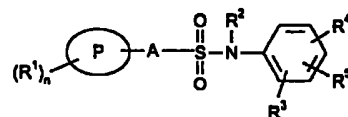
(72) Pôvodca vynálezu: King Francis David, Harlow, Essex, GB;
Wyman Paul Adrian, Harlow, Essex, GB;
Bromidge Steven Mark, Harlow, Essex, GB;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Sulfónamidové deriváty, spôsob ich prípravy, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

(57) Anotácia:

Opisujú sa sulfónamidové deriváty všeobecného vzorca (I), kde substituenty sú definované v hlavnom patentovom nároku, spôsob ich prípravy, farmaceutické prostriedky s ich obsahom a ich použitie na liečbu porúch centrálnej nervovej sústavy (CNS), najmä na liečbu schizofrénie, Alzheimerovej choroby a/alebo depresie.



(1)

- 1 -

Sulfónamidové deriváty, spôsob ich prípravy, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

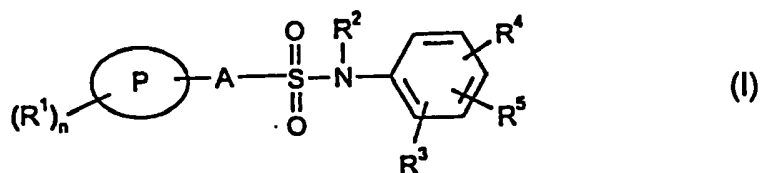
Tento vynález sa týka zlúčenín s farmakologickou aktivitou, spôsobov ich prípravy, prostriedkov obsahujúcich tieto zlúčeniny a ich použitia na liečbu porúch centrálnej nervovej sústavy (CNS).

Doterajší stav techniky

Patenty EPA 0 021 580 a EPA 0 76 072 opisujú deriváty sulfónamidov, ktoré majú antiarytmické účinky. Bola teraz nájdená štrukturálne odlišná skupina zlúčenín, o ktorých sa zistilo, že majú antagonistický účinok voči receptoru 5HT₆. Predpokladá sa, že antagonisty receptora 5HT₆ sa dajú veľmi dobre použiť na liečbu určitých porúch CNS ako je úzkosť, depresia, epilepsia, nutkavé poruchy, migréna, posilnenie kognitívnej pamäte, napríklad na liečbu Alzheimerovej choroby, porúch spánku, porúch v prijímaní stravy ako je napríklad anorexia a bulímia, záchvatov paniky, abstinencie v užívaní návykových látok ako je napríklad kokaín, etanol, nikotín a benzodiazepíny, schizofrénie a tiež porúch spojených s poraneniami chrčtice a/alebo poraneniami hlavy, ako je napríklad hydrocefalus. Očakáva sa, že zlúčeniny podľa vynálezu budú užitočné aj na liečbu určitých gastrointestinálnych porúch ako je napríklad syndróm dráždivého čreva (IBS).

Podstata vynálezu

Podstatou vynález sú deriváty sulfónamidov všeobecného vzorca (I) alebo ich soli



kde

P je fenyl, naftyl, bicyklické heterocyklické jadro alebo je 5- až 7-členné heterocyklické jadro, každé obsahujúce 1 až 4 heteroatómy, ktoré môžu byť kyslík, dusík alebo síra;

A je jednoduchá väzba, C_{1-6} alkylén- alebo C_{1-6} alkenylénová skupina;

R^1 je halogén, C_{1-6} alkyl voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými atómami halogénu, C_{3-6} cykloalkyl, COC_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, OCF_3 , hydroxy, hydroxy C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, nitro, amino, C_{1-6} alkylamino alebo di C_{1-6} alkylamino, kyano, alebo R^1 je fenyl, naftyl, bicyklické heterocyklické jadro alebo je 5- až 7-členné heterocyklické jadro, každé obsahujúce 1 až 4 heteroatómy, ktoré môžu byť kyslík, dusík alebo síra;

n je 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6,

R^2 je vodík, C_{1-6} alkyl alebo aryl C_{1-6} alkyl;

R^3 je skupina R^5 , alebo spolu s R^5 vytvára skupinu $(CH_2)_2O$ alebo $(CH_2)_3O$, alebo R^3 je naviazané na R^2 a vytvára skupinu $(CH_2)_2$ alebo $(CH_2)_3$;

R^4 je $-X(CH_2)_p-R^6$ kde X je jednoduchá väzba, CH_2 , O, NH alebo N- C_{1-6} alkyl a p je 0 až 6 a R^6 je voliteľne substituované 5- až 7-členné heterocyklické jadro obsahujúce 1 až 3 heteroatómy, ktoré môžu byť dusík, síra alebo kyslík, alebo R^6 je NR^7R^8 kde R^7 a R^8 je nezávisle na sebe vodík, C_{1-6} alkyl alebo aryl C_{1-6} alkyl; a

R^5 je vodík, halogén, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl, COC_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy, hydroxy C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, nitro, trifluórmetyl, kyano alebo aryl.

C_{1-6} alkylskupiny, buď samostatne alebo ako súčasť inej skupiny, môžu mať priamy reťazec alebo môžu byť rozvetvené. Výhodné alkylskupiny sú všeobecne metyl a etyl. Tak ako sa uvádza v tomto patente, výraz aryl zahŕňa voliteľne substituovaný fenyl a naftyl.

Ak P je bicyklické heterocyklické jadro, vhodné príklady zahŕňajú benzo-
tiofén, chinolín alebo izochinolín. Ak P je 5 až 7-členné heterocyklické jadro, vhodné príklady zahŕňajú tienyl, furyl, pyrolyl, triazolyl, diazolyl, imidazolyl, oxazolyl, tiazolyl, oxadiazolyl, izotiazolyl, izoxazolyl, tiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrolidiny a pyrazinyl. Heterocyklické jadrá môžu byť pripojené k zvyšku molekuly cez

ktorýkoľvek atóm uhlíka, alebo, ak je prítomný, cez atóm dusíka. Vhodné substituenty pre tieto jadrá zahŕňajú skupiny R^5 podľa uvedenej definície.

Výhodne P je fenyl, tiofén, benzotiofén alebo naftyl.

Výhodne A je jednoduchá väzba, etylénová skupina alebo $-CH=CH-$ skupina. Najvýhodnejšie A je jednoduchá väzba.

Ak R^1 je heterocyklické jadro, vhodné príklady zahŕňajú vyššie uvedené skupiny. Výhodne R^1 je halogén alebo C_{1-6} alkyl voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými atómami halogénu, napríklad metylskupinou alebo trifluórmetyl-skupinou.

Výhodne n je 0, 1, 2 alebo 3, výhodnejšie 1 alebo 2.

Výhodne R^2 je vodík alebo C_{1-6} alkyl. Výhodne R^2 je vodík.

Rozumie sa, že ak skupiny R^3/R^5 sú spojené dohromady, potom obe skupiny musia byť vo fenylovom jadre pripojené k susedným atómom uhlíka. Výhodne R^3 je skupina R^5 , najmä vodík.

Výhodne R^4 je v polohe meta v porovnaní s väzbou sulfónamidov. Výhodne X je väzba, p je 0 a R^6 je voliteľne substituované 5- až 7-členné heterocyklické jadro. Heterocyklické jadrá sa môžu pripojiť k zvyšku molekuly cez atóm uhlíka, alebo, ak je prítomný, cez atóm dusíka. Voliteľné substituenty pre tieto jadrá, ktoré môžu byť prítomné na atómoch uhlíka a/alebo dusíka, zahŕňajú C_{1-6} alkyl, najmä metyl. Výhodnejšie R^4 je N-piperazín voliteľne substituovaný C_{1-6} alkylskupinou, najmä nesubstituovaným piperazínom.

Výhodne R^5 je C_{1-6} alkoxy, najvýhodnejšie metoxy. Výhodne R^5 je v polohe para v porovnaní s väzbou sulfónamidov.

Výhodne P-A je benzo[b]tiofén-2-yl alebo benzo[b]tiofén-3-yl voliteľne substituovaný jednou alebo dvoma R^1 skupinami, najmä 5-chlór-3-metylbenzo[2]tiofén-2-ylskupinou.

Výhodné zlúčeniny vynálezu zahŕňajú:

4-bróm-N-[4-metoxy-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,

N-[4-metoxy-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]-2-tiofénsulfónamid,

N-[4-metoxy-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]-5-(pyridín-2-yl)-2-tiofénsulfónamid,

2,5-dichlór-N-[4-metoxy-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]-3-tiofénsulfónamid,

4-bróm-5-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-2-tiofénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
3-bróm-5-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-2-tiofénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzylsulfónamid,
2-bróm-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
3-bróm-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
3-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-4-metil-benzénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-trans-styrénsulfónamid,
3,4-dichlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
3,5-dichlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-[2,1,3]benzotiadiazol-4-sulfónamid,
5-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-3-metil-2-benzotiofénsulfón-
amid,
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-2-metil-5-nitro-benzénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-2-trifluórmetil-benzénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-3-trifluórmetil-benzénsulfónamid,
2,5-dimetoxi-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-benzénsulfónamid,
4-fluór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
4-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
4-jód-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
4-etyl-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
4-terc-butyl-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
4-izopropyl-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
4-terc-amyl-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-4-trifluórmetoxi-benzénsulfónamid,
4-n-butoxi-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-4-metilbenzénsulfónamid,
5-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-2-tiofénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-1-naftalénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-2-naftalénsulfónamid,
5-(dimetilamino)-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-1-naftalénsulfónamid,

4-bróm-N-[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]-benzénsulfónamid,
4-metoxý-N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
4-n-butyl-N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
4-amino-N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
2-chlór-N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
3-chlór-N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
2,3,4-trichlór-N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
4-chlór-N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]-2,5-dimetyl-benzénsulfónamid,
N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]-3-metylbenzénsulfónamid,
2,5-dibróm-3,6-difluór-N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]-benzénsulfón-
amid,
N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]-2,3,5,6-tetrametyl-benzénsulfónamid,
5-chlór-2-metoxý-N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]-benzénsulfónamid,
3-fluór-N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
3,4-difluór-N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
4-chlór-N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]-3-nitro-benzénsulfónamid,
3-chlór-N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]-2-metyl-benzénsulfónamid,
N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]-8-chinolínsulfónamid,
N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]-4-fenylbenzénsulfónamid,
3,4-dimetoxý-N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]-3,5-dimetyl-4-izoxazolsulfónamid,
4-bróm-N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
2,3-dichlór-N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]-benzénsulfónamid,
5-jód-N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]-2-metyl-benzénsulfónamid,
3-jód-N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
3-jód-N-[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]-4-metyl-benzénsulfónamid,
[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlórnaftalén-2-sulfónovej,
[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlórnaftalén-1-sulfónovej,
[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 4-chlórnaftalén-1-sulfónovej,
[4-metoxý-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 7-chlórnaftalén-1-sulfónovej,

[4-metoxý-3-(4-metylþiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-2-metylbenzo[b]-tiofén-3-sulfónovej,

[4-metoxý-3-(4-metylþiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny benzofurán-2-sulfónovej,

[4-metoxý-3-(4-metylþiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 1-metyl-1H-indol-2-sulfónovej,

(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 5-þyridín-2-yltiofén-2-sulfónovej,

N-(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)-3-trifluórmetylbenzénsulfónamid,

3-jód-N-(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,

(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 3,5-dimetylizoxazol-4-sulfónovej,

3,5-dichlór-N-(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,

2,5-dibróm-3,6-difluór-N-(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,

(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny naftalén-1-sulfónovej,

(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 2-bróm-5-chlórtiofén-2-sulfónovej,

2-chlór-4-fluór-N-(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,

3-bróm-N-(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,

3-chlór-N-(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,

(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 5-chlórnaftalén-2-sulfónovej,

(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 4-bróm-5-chlórtiofén-2-sulfónovej,

(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 2,5-dichlórtiofén-3-sulfónovej,

4-bróm-N-(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,

(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej,

(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 5-chlór-2-metylbenzo[b]tiofén-3-sulfónovej,

(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 1-metyl-1H-indol-2-sulfónovej,

(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny benzofurán-2-sulfónovej,

(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny naftalén-2-sulfónovej,

(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 5-chlórnaftalén-1-sulfónovej,

4-chlór-2,5-dimetyl-N-(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,

3,4-dichlór-N-(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,

3-chlór-N-(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)-4-metyl-benzénsulfónamid,

2-trifluórmetyl-N-(4-metoxý-3-piperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,
4-jód-N-(4-metoxý-3-piperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,
4-terc-butyl-N-(4-metoxý-3-piperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,
[7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny naftalén-1-sulfónovej,
[7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny tiofén-2-sulfónovej,
[7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny 5-chlórtiofén-2-sulfónovej,
[7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny 5-pyridín-2-yltiofén-2-sulfónovej,
[7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny 2,5-dichlórtiofén-3-sulfónovej,
[7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny 4-bróm-5-chlórtiofén-2-sulfónovej,
[7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny 3-bróm-5-chlórtiofén-2-sulfónovej,
4-chlór-2,5-dimetyl-N-[7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]benzénsulfónamid,
[7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej,
[7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny naftalén-2-sulfónovej,
3-bróm -N-[7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]benzénsulfónamid,
3,5-dichlór-N-[7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]benzénsulfónamid,
4-terc-butyl-N-[7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]benzénsulfónamid,
2,5-dibróm-3,6-difluór-N-[7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]benzénsulfónamid,

2,5-dibróm-3,6-difluór-N-(7-piperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]benzén-sulfónamid,

4-chlór-2,5-dimetyl-N-(7-piperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]benzénsulfónamid,

[3-(4-cyklopropylmetyl-piperazín-1-yl)-4-metoxi-fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metyl benzo[b]tiofén-2-sulfónovej,

[3-(4-benzyl-piperazín-1-yl)-4-metoxi-fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metyl benzo[b]tiofén-2-sulfónovej,

[4-hydroxy-3-(4-metyl-piperazín-1-yl)-fenyl]-amid kyseliny 5-chlór-3-metyl-benzo[b]tiofén-2-sulfónovej,

[4-benzyloxy-3-(4-metyl-piperazín-1-yl)-fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metyl-benzo[b]tiofén-2-sulfónovej,

[4-etoxy-3-(4-metyl-piperazín-1-yl)-fenyl]-amid kyseliny 5-chlór-3-metyl-benzo[b]tiofén-2-sulfónovej,

[4-izopropoxy-3-(4-metyl-piperazín-1-yl)-fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metyl-benzo[b]tiofén-2-sulfónovej,

[4-metoxi-3-(1-metylpyrolidín-3-yloxy)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metyl-benzo[b]tiofén-2-sulfónovej,

[2-bróm-5-(4-metyl-piperazín-1-yl)-fenyl]amid kyseliny naftalén-2-sulfónovej,

[4-chlór-3-(4-metyl-piperazín-1-yl)-fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej,

[4-bróm-3-(4-metyl-piperazín-1-yl)-fenyl]amid kyseliny naftalén-2-sulfónovej,

[3-(2-dimetyl-aminoetoxy)-4-jód-fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej,

[1-(2-dimetyl-aminoetyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej,

1-(5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonyl)-6-(4-metyl-piperazín-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol,

1-(5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonyl)-5-metoxi-6-(4-metyl-piperazín-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol,

[4-metoxý-2-metyl-3-(4-metylþiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metyl-benzo[b]þiofén-2-sulfónovej,

[2-(2-hydroxyetyl)-4-metoxý-3-(4-metylþiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]þiofén-2-sulfónovej,

1-(5-chlór-3-metylbenzo[b]þiofén-2-sulfonyl)-5-metoxý-4-(4-metylþiperazín-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol hydrochlorid,

[3-metoxý-4-(4-metylþiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]þiofén-2-sulfónovej,

4-bróm-N-[4-metoxý-3-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridín-4-yl)fenyl]benzénsulfónamid,

[4-metoxý-3-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridín-4-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]þiofén-2-sulfónovej,

[4-metoxý-3-(1-metylþiperidín-4-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]þiofén-2-sulfónovej,

[3-(4-metylþiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny naftalén-2-sulfónovej,

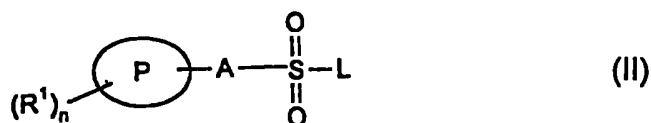
a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Zlúčeniny vzorca (I) môžu vytvárať kyslé adičné soli s kyselinami ako sú napríklad konvenčné farmaceuticky prijateľné soli, napríklad kyselina maleínová, chlorovodíková, bromovodíková, fosforečná, octová, fumarová, salicylová, citrónová, mliečna, mandľová, vínna a metánsulfónová.

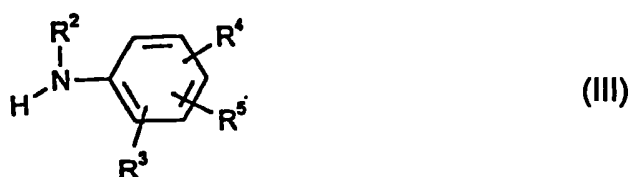
Zlúčeniny vzorca (I) môžu tiež vytvárať solváty ako sú napríklad hydráty, a vynález sa vzťahuje aj na tieto formy. V prípade odkazu na tieto zlúčeniny sa rozumie, že výraz „zlúčenina vzorca (I)“ zahŕňa aj tieto formy.

Určité zlúčeniny vzorca (I) môžu existovať v stereoizomérnych formách včítane diastereomérov a enantiomérov, a vynález sa vzťahuje na všetky tieto stereoizomérne formy a na ich zmesi včítane racemátov. Rôzne stereoizomérne formy možno od seba oddeliť bežnými spôsobmi, alebo ktorýkoľvek daný izomér možno získať stereošpecifickou alebo asymetrickou syntézou. Vynález sa vzťahuje aj na všetky tautomérne formy a ich zmesi.

Súčasný vynález poskytuje tiež spôsob prípravy zlúčeniny vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, v ktorom sa na zlúčeninu vzorca (II):



kde R^1 , n , P a A sú definované vo vzorci (I) alebo sú to ich chránené deriváty, a L je odštiepiteľná skupina, pôsobí zlúčeninou vzorca (III):



kde R^2 , R^3 , R^4 a R^5 sú definované vo vzorci (I) alebo sú to ich chránené deriváty, a potom sa voliteľne:

- odstrániť všetky ochranné skupiny,
- vytvorí sa farmaceuticky prijateľná soľ.

Výhodné odštiepiteľné skupiny zahŕňajú halogén, najmä chlór. Reakcia zlúčenín vzorca (II) a (III) prebieha zmiešaním oboch reagensov, voliteľne v inertnom rozpúšťadle ako je napríklad acetón. Takáto reakcia sa môže uskutočniť v prítomnosti zásady.

Odborníci oboznámení s problematikou zvažia, že môže byť potrebné chrániť určité skupiny. Vhodné ochranné skupiny a spôsoby na ich pripojenie a odstránenie sú v organickej chémii konvenčné, napríklad tie, ktoré boli opísané v knihe T. W. Greene: „Protective groups in organic synthesis“, New York, Wiley (1981). Napríklad vhodné ochranné skupiny pre piperazínskupinu zahŕňajú BOC, COCCl_3 , COCF_3 a metyl. Metyl sa dá odstrániť 1-chlóretyl chloroformátom s použitím štandardných spôsobov.

N-substituované piperazíny možno pripraviť acyláciou alebo alkyláciou vhodnej NH-piperazínovej zlúčeniny s použitím štandardných spôsobov.

Zlúčeniny vzorca (II) a (III) sú komerčne dostupné alebo ich možno pripraviť s použitím známych spôsobov, alebo podľa spôsobov, ktoré sú s nimi analogické.

Farmaceuticky prijateľné soli možno pripraviť konvenčne reakciou s vhodnou kyselinou alebo derivátom kyseliny.

Zlúčeniny vzorca (I) a ich farmaceuticky prijateľné soli majú aktivitu antagonistu receptora 5HT₆ a očakáva sa, že by bolo možné použiť ich na liečbu určitých porúch CNS, ako je napríklad úzkosť, depresia, epilepsia, obsesívne nutkavé poruchy, migréna, Alzheimerova porucha (posilnenie kognitívnej pamäte), poruchy spánku (včítane porúch denného rytmu), porúch v prijímaní stravy ako je napríklad anorexia alebo bulímia, záchvaty paniky, abstinencia v užívaní návykových látok ako je napríklad kokaín, etanol, nikotín a benzodiazepíny, schizofrénia, a tiež poruchy spojené s poraneniami chrbtice a/alebo hlavy, ako je napríklad hydrocefalus. Očakáva sa, že zlúčeniny vynálezu budú užitočné aj na liečbu určitých gastrointestinálnych porúch ako je napríklad syndróm dráždivého čreva (IBS).

Vynález teda poskytuje zlúčeninu vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ na použitie ako terapeutickú látku, najmä na liečbu alebo profylaxiu uvedených porúch.

Vynález ďalej poskytuje spôsob na liečbu alebo profylaxiu uvedených porúch u cicavcov včítane človeka, ktorý zahŕňa podávanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli.

V ďalšom uskutočnení vynález poskytuje použitie zlúčeniny vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli pri výrobe liečiva na liečbu alebo profylaxiu uvedených porúch.

Súčasný vynález tiež poskytuje farmaceutický prostriedok, ktorý zahŕňa zlúčeninu vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ a farmaceuticky prijateľný nosič.

Farmaceutický prostriedok tohto vynálezu, ktorý možno pripraviť primiešaním, vhodne pri izbovej teplote a normálnom atmosferickom tlaku, sa obyčajne upravuje na ústne, parenterálne alebo rektálne podávanie a ako taký môže byť vo forme tabliet, kapsúl, ústnych tekutých prípravkov, práškov, granúl, pastiliek, rekonštituovateľných práškov, roztokov alebo suspenzií vo forme injekcií

alebo infúzií, a čapíkov. Všeobecne sú výhodné prostriedky, ktoré sa podávajú ústne.

Tablety a kapsuly na ústne podávanie môžu byť vo forme jednotkovej dávky a môžu obsahovať konvenčné excipienty, ako sú spojivá, plnivá, tabletovacie mazivá, dezintegrátory a prijateľné zvlhčovacie činidlá. Tablety môžu byť povlečené spôsobmi, ktoré sú dobre známe v normálnej farmaceutickej praxi.

Ústne tekuté prípravky môžu byť napríklad vo forme vodných alebo olejových suspenzií, roztokov, emulzií, sirupov alebo elixírov, alebo môžu byť vo forme suchého produktu pred použitím na rekonštituovanie vodou alebo iným vhodným nosičom. Takéto tekuté prípravky môžu obsahovať konvenčné prísady ako sú napríklad suspendovacie činidlá, emulzifikátory, bezvodé nosiče (ktoré môžu obsahovať jedlé oleje), ochranné činidlá, a v prípade potreby aj konvenčné chuťové prísady a farbivá.

Na parenterálne podávanie sa pripravujú tekuté jednotkové dávky s použitím zlúčeniny tohto vynálezu alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli a sterilného nosiča. Zlúčeninu, v závislosti od použitého nosiča a koncentrácie, možno v nosiči buď suspendovať alebo rozpustiť. Pri príprave roztokov na injekcie možno zlúčeninu pred naplnením do vhodnej fľaštičky alebo ampulky a zatavením rozpustiť a sterilizovať filtrovaním. Do nosiča sa výhodne rozpustia adjuvantné látky ako napríklad lokálne anestetikum, ochranné látky a tlmivé činidlá. Aby sa zvýšila stabilita, prostriedok možno po naplnení do fľaštičiek zmraziť a vodu možno vo vákuu odstrániť. Parenterálne suspenzie sa pripravujú v podstate rovnakým spôsobom, s výnimkou že zlúčenina sa v nosiči nerozpustí ale suspenduje, a sterilizácia sa nedá uskutočniť filtráciou. Zlúčeninu pred suspendovaním v sterilnom nosiči možno sterilizovať vystavením účinku oxidu etylnatého. Je výhodné pridať do prostriedku povrchovo aktívnu látku alebo zvlhčovacie činidlo, aby sa umožnilo rovnomerné rozloženie zlúčeniny.

Prostriedok môže obsahovať 0,1 až 99 váhových percent, výhodne 10 až 60 váhových percent aktívneho materiálu, v závislosti od spôsobu podávania.

Dávkazlúčeniny použitej na liečbu uvedených ochorení je rôzna, obyčajne v závislosti od vážnosti týchto porúch, od váhy pacienta, a od iných podobných faktorov. Avšak, ako všeobecný návod, vhodné jednotkové dávky môžu byť 0,05 až 1000 mg, vhodnejšie 0,05 až 20,0 mg, napríklad 0,2 až 5 mg; a takéto jednotkové dávky možno podávať viac ako jedenkrát denne, napríklad dvakrát alebo trikrát denne, takže celková denná dávka je v rozpätí približne od 0,5 až do 100 mg; a takáto liečba môže trvať mnoho týždňov alebo mesiacov.

Ak sa zlúčenina podáva v súlade s vynálezom, so zlúčeninami tohto vynálezu sa neočakávajú nijaké neprijateľné toxikologické účinky.

Nasledujúce opisy a príklady ilustrujú prípravu zlúčenín vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Opis 1

1-(2-metoxy-5-nitrofenyl)piperazín (D1)

Roztok 5 M kyseliny sírovej (114 ml) sa pri 0 °C za miešania pridal počas 0,3 h do 1-(2-metoxyfenyl)piperazínu (110 g). K ľadovej miešanej kaši sa potom počas 1,75 h pridala koncentrovaná kyselina sírová (560 ml) a teplota sa udržiavala ďalších 1,5 h. Po častiach sa potom do miešanej, studenej viskózne zmesi pridal dusičnan draselný (71,5 g), a zmes sa potom nechala stáť 18 h. Roztok sa vylial na ľad (2 kg) a pH výslednej chladenej zmesi sa pridaním 40% roztoku hydroxidu sodného upravilo na pH 12. Olejová zmes sa vyextrahovala octanom etylatým (2 × 2 l) a zlúčené organické extrakty sa premyli vodou (3 l), vysušili sa (Na_2SO_4), skoncentrovali sa do zvyšku, ktorý sa zmiešal s dietyléterom (700 ml), čím sa získala požadovaná zlúčenina (D1) ako žltá tuhá látka, teplota topenia 84 až 87 °C (95 g, 70 %). MH^+ 238.

Opis 2

4-terc-butoxykarbonyl-1-(2-metoxy-5-nitrofenyl)piperazín (D2)

K miešanému heterogénnemu roztoku 1-(2-metoxy-5-nitrofenyl)piperazínu (D1) (99,2 g) v tetrahydrofuráne (1,1 l) sa počas 0,5 h pridal roztok di-terc-butyl-dikarbonátu (91,3 g) v tetrahydrofuráne (300 ml). Potom sa počas 0,5 h po častiach pridal uhličitan draselný (60,7 g) a zmes sa miešala 18 hodín pri izbovej teplote. Celá zmes sa skoncentrovala, aby sa odstránilo organické rozpúšťadlo a výsledná zmes sa vyextrahovala dichlórmetánom (2 × 1 l). Zlúčené organické fázy sa premyli vodou (1 l), vysušili sa (Na_2SO_4) a skoncentrovali do zvyšku, ktorý sa miešal s dietyléterom (500 ml) a s hexánom (750 ml), čím sa získala požadovaná zlúčenina (D2) ako žltá tuhá látka, teplota topenia 136 až 137 °C (125 g, 89 %). MH^+ 338.

Opis 3

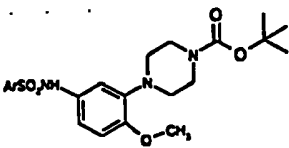
4-terc-butoxykarbonyl-1-(5-amino-2-metoxyfenyl)piperazín (D3)

Kaša 10% paládia na aktívnom uhlí (10 g) v roztoku 4-terc-butoxykarbonyl-1-(2-metoxy-5-nitrofenyl)piperazínu (D2) (124,5 g) v etanole (3,5 l) a vode (50 ml) sa miešala 18 hodín s vodíkom pri izbovej teplote a atmosferickom tlaku. Reakčná zmes sa prefiltrovala a filtrát sa skoncentroval, čím sa získala požadovaná zlúčenina (D3) ako guma (112 g, 99 %). MH^+ 308.

Opis 4 až 14

Všeobecná príprava N-[4-metoxy-3-(4-t-butoxykarbonyl-1-piperazinyl)fenyl]aryl-sulfónamidy (D4 až D14)

Roztok 4-t-butoxykarbonyl-1-(5-amino-2-metoxyfenyl)piperazín (D3) (15,6 mmol), diizopropyletylamínu (15,6 mmol) a zodpovedajúceho arylsulfonylchloridu (15,6 mmol) v dichlórmetáne (100 ml) sa miešal 18 hodín pri izbovej teplote. Zmes sa skoncentrovala a zvyšok sa chromatografoval na silikagéli eluovaním dichlórmetánovým/metanolovým gradientom, čím sa získali nasledovné čisté požadované produkty.

	MS(MH ⁺)
2-chlór-4-fluór-N-[4-metoxi-3-(4-t-butoxykarbonyl-1-piperaziny)fenyl]-benzénsulfónamid (D4)	*
3-bróm-N-[4-metoxi-3-(4-t-butoxykarbonyl-1-piperaziny)fenyl]-benzénsulfónamid (D5)	*
3-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-t-butoxykarbonyl-1-piperaziny)fenyl]-benzénsulfónamid (D6)	*
[4-metoxi-3-(4-t-butoxykarbonyl-1-piperaziny)fenyl]amid kyseliny 4-bróm-5-chlórtiofén-2-sulfónovej (D7)	*
[4-metoxi-3-(4-t-butoxykarbonyl-1-piperaziny)fenyl]amid kyseliny 2,5-dichlórtiofén-3-sulfónovej (D8)	*
4-bróm-N-[4-metoxi-3-(4-t-butoxykarbonyl-1-piperaziny)fenyl]-benzénsulfónamid (D9)	526/528
[4-metoxi-3-(4-t-butoxykarbonyl-1-piperaziny)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej (D10)	552/554
[4-metoxi-3-(4-t-butoxykarbonyl-1-piperaziny)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-2-metylbenzo[b]tiofén-3-sulfónovej (D11)	552/554
[4-metoxi-3-(4-t-butoxykarbonyl-1-piperaziny)fenyl]amid kyseliny benzofurán-2-sulfónovej (D12)	488
[4-metoxi-3-(4-t-butoxykarbonyl-1-piperaziny)fenyl]amid kyseliny 1-metyl-1H-indol-2-sulfónovej (D13)	501
[4-metoxi-3-(4-t-butoxykarbonyl-1-piperaziny)fenyl]amid kyseliny 5-chlórnaftalén-2-sulfónovej (D14)	*

* Medziprodukt použitý v surovom stave bez izolácie

Opis 10

(4-metoxy-3-(4-terc-butoxykarbonylpiperazín-1-yl)fenyl)amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej (D10)

Pyridín (60 ml) sa pridal k miešanému roztoku 4-terc-butoxykarbonyl-1-(5-amino-2-metoxyfenyl)piperazínu (D3) (112 g) v dichlórmétáne (1 l) pri izbovej teplote v argónovej atmosfére. K tomuto roztoku sa počas 0,75 h pridal roztok 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonylchloridu (102,5 g) v dichlórmétáne (2,1 l) a purpurový roztok sa miešal 18 hodín. Zmes sa potom premyla s 1 M roztokom kyseliny chlorovodíkovej (3 l), vodou (3 l), vysušila sa (Na_2SO_4) a skoncentrovala sa do peny, ktorá sa zmiešala s acetónom (800 ml) a vodou (800 ml), čím sa získala požadovaná zlúčenina (D10) ako gaštanovohnedá tuhá látka, teplota topenia 100 až 103 °C (194,9 g, 97 %). MH^+ 552/554.

Opis 15

1-(2-metoxy-5-nitrofenyl)-4-trichlóracetyl-piperazín (D15)

Roztok 5-nitro-1-(2-metoxyfenyl)piperazínu (D1) (44 g) v dichlórmétáne (300 ml) sa počas 0,25 h pridal k miešanému roztoku trichlóracetylchloridu (32 ml) v dichlórmétáne (200 ml). Po 3 hodinách sa reakčná zmes skoncentrovala a zvyšok sa rekryštalizoval z chloroformu, čím sa získala požadovaná zlúčenina (D15) ako žltá tuhá látka (43 g, 61 %). Zistené MH^+ 382/384.

Opis 16

1-(5-amino-2-metoxyfenyl)-4-trichlóracetyl-piperazín (D16)

Roztok dihydrátu chloridu cínatého (27 g) v koncentrovanej HCl (60 ml) sa pomaly pridal k miešanej suspenzii 1-(2-metoxy-5-nitrofenyl)-4-trichlóracetyl-piperazínu (D15) (15 g) v koncentrovanej HCl/etanolu (1:2, 120 ml). Po 24 hodinách sa zmes prefiltrovala, rozriedila sa dichlórmétánom (600 ml) a alkalizovala sa roztokom Na_2CO_3 . Vrstvy sa odseparovali, organická fáza sa vysušila,

skoncentrovala na 1/3 objemu a okyslila sa s 1 M roztokom éterickej HCl, čím sa získala požadovaná zlúčenina (D16) ako zelená tuhá látka (2,5 g, 15 %). Zistené MH⁺ 352.

Opis 17

Cyklopropyl-[4-(2-metoxy-5-nitrofenyl)-piperazín-1-yl]metanón (D17)

Do roztoku 1-(2-metoxy-5-nitrofenyl)-piperazínu (500 mg, 2,1 mmol) v dichlórmétáne (50 ml) pri 0 °C v argónovej atmosfére sa pridal trietylamín (0,59 ml, 4,2 mmol) a cyklopropánkarbonylchlorid (2,1 mmol). Miešanie trvalo 12 hodín. Reakčná zmes sa skoncentrovala vo vákuu a rozdelila sa medzi nasýtený vodný roztok NaHCO₃ a dichlórmétán. Organická vrstva sa vysušila nad síranom sodným a vo vákuu sa skoncentrovala, čím sa získala požadovaná zlúčenina (D17) s výťažkom 90 %. Zistené MH⁺ 306.

Opis 18

[4-(2-metoxy-5-nitrofenyl)-piperazín-1-yl]fenylmetanón (D18)

Požadovaná zlúčenina sa pripravila s výťažkom 85 % podľa spôsobu opísaného v D17 s použitím benzoylchloridu. Zistené MH⁺ 342.

Opis 19

[4-(5-amino-2-metoxy-fenyl)-piperazín-1-yl]cyklopropylmetanón (D19)

Roztok cyklopropyl-[4-(2-metoxy-5-nitrofenyl)-piperazín-1-yl]metanónu (D17) (1,8 mmol) v etanole sa pri izbovej teplote hydrogenoval 21 hodín nad 10% paládiom na katalyzátore z aktívneho uhlia, čím sa získala požadovaná zlúčenina s výťažkom 91 %. Zistené MH⁺ 276.

Opis 20

[4-(5-amino-2-metoxy-fenyl)-piperazín-1-yl]fenylmetanón (D20)

Požadovaná zlúčenina sa pripravila s výťažkom 95 % s použitím spôsobu opísaného v D19. Zistené MH⁺ 312.

Opis 21

3-(4-cyklopropylmetyl-piperazín-1-yl)-4-metoxy-fenylamín (D21)

Do roztoku [4-(5-amino-2-metoxy-fenyl)-piperazín-1-yl]cyklopropylmetanónu (D19) (1,6 mmol) v bezvodom THF (10 ml) v argónovej atmosfére sa pridal LiAlH₄ (240 mg, 6,4 mmol). Výsledná zmes sa 12 hodín ohrievala do spätného toku a pred zastavením vodou (0,25 ml), 10% vodným roztokom NaOH (0,25 ml) a napokon vodou (0,75 ml) sa ochladila. Filtráciou cez celit a skoncentrovaním vo vákuu sa získala požadovaná zlúčenina (D21) s výťažkom 75 %. Zistené MH⁺ 262.

Opis 22

3-(4-benzyl-piperazín-1-yl)-4-metoxy-fenylamín (D22)

Požadovaná zlúčenina sa pripravila s výťažkom 76 % s použitím spôsobu opísaného v D21. Zistené MH⁺ 298.

Opis 23

1-metylpyrolidín-3-ylester kyseliny metánsulfónovej

Do roztoku 1-metyl-pyrolidín-3-olu (2,0 g, 20 mmol) a trietylamínu (3 ml, 22 mmol) v dichlórmétáne (25 ml) pri 0 °C v argónovej atmosfére sa pridal metán-sulfonylchlorid (2,4 g, 21 mmol). Roztok sa miešal 1 hodinu pri 0 °C až izbovej teplote, potom sa rozdelil medzi nasýtený vodný roztok hydrouhličitanu sodného a dichlórmétánu. Organická fáza sa vysušila nad síranom sodným a skoncentrovala sa vo vákuu, čím sa získal surový mesylát (3,6 g), ktorý sa použil priamo v ďalšom kroku.

Opis 24

3-(2-metoxy-5-nitro-fenoxy)-1-metyl-pyrolidín (D24)

Roztok 2-metoxy-5-nitrofenolu (5,1 g, 30 mmol) v DMF (10 ml) sa pridal do hydridu sodného (1,6 g, 66 mmol) v argónovej atmosfére. Po 1 h sa pridal roztok surového mesylátu (D23, 3,6 g, 20 mmol) v DMF (10 ml) a reakčná zmes sa na 48 h ohrievala na 50 °C. Reakcia sa ochladila, zastavila sa vodou a skoncentrovala sa vo vákuu, a potom sa rozdelila medzi nasýtený vodný roztok hydrouhličitanu sodného a dichlórmetán. Organická fáza sa vysušila nad síranom sodným a skoncentrovala sa vo vákuu. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na silikagéli, čím sa získala požadovaná zlúčenina (D24). Zistené MH⁺ 253.

Opis 25

4-metoxy-3-(1-metyl-pyrolidín-3-yloxy)fenylamín (D25)

Roztok 3-(2-metoxy-5-nitro-fenoxy)-1-metyl-pyrolidínu (3,0 g, 0,12 mmol) v etanole (50 ml) sa hydrogenoval 2 h nad 10% paládiom na katalyzátore z aktívneho uhlia, čím sa získala požadovaná zlúčenina (D25). Zistené MH⁺ 223.

Opis 26

1-(4-bróm-3-nitrofenyl)-4-metylpiperazín (D26)

Roztok 1-metyl-4-(3-nitrofenyl)piperazínu (EP0533267A) (1,0 g; 4,5 mmol) v ľadovej kyseline octovej (25 ml) sa nechal zreagovať s brómom (0,23 ml; 1 ekvivalent). Reakčná zmes sa miešala cez noc pri 75 °C, potom sa ochladila, prefiltrovala, a žltá lepkavá tuhá látka sa rozdelila medzi uhličitan draselný (vodný) a 2% metanol v dichlórmetáne. Organická fáza sa vysušila (Na₂SO₄) a odparila sa za zníženého tlaku, čím sa získala požadovaná zlúčenina (D26) ako viskózný oranžový olej (928 mg, 68 %). MH⁺ = 300/302.

Opis 27

2-bróm-5-(4-metylpiperazín-1-yl)fenylamín (D27)

Suspenzia železného prášku (1,77 g, 31,6 mmol) v nasýtenom vodnom roztoku chloridu amónneho (140 ml) pri 100 °C sa nechala po kvapkách reagovať s roztokom 1-(4-bróm-3-nitrofenyl)-4-metylpiperazínu (D26) (3,54 g, 11,8 mmol) v metanole (70 ml). Zmes sa refluxovala ďalšiu 1 hodinu, potom sa ochladila a rozdelila sa medzi vodu a 3% metanol v dichlórmetáne. Organická fáza sa vysušila (Na_2SO_4) a odparila za zníženého tlaku, čím sa získal surový produkt. Tento sa vyčistil chromatograficky na silikagéli, eluoval sa metanolom a dichlórmetánom a získala sa požadovaná zlúčenina (D27) ako biela tuhá látka (2,18 g, 68 %) $\text{MH}^+ = 270/272$.

Opis 28

2-metoxy-6-metylfenylamín (D28)

Roztok 1-metoxy-3-metyl-2-nitrobenzénu (15,04 g, 0,09 mol) v etanole (250 ml) sa hydrogenoval 18 h nad 10% paládiom na aktívnom uhlí (4 g) pri atmosferickom tlaku a pri izbovej teplote. Katalyzátor sa odstránil filtráciou a filtrát sa odparil za zníženého tlaku, čím sa získala požadovaná zlúčenina (D28) ako olej jantárovej farby, ktorý státím vykryštalizoval (11,18 g, 91 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,75 až 6,65 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (br s, 2H), 2,19 (s, 3H).

Opis 29

1-(2-metoxy-6-metylfenyl)-4-metylpiperazín (D29)

Zmes 2-metoxy-6-metylfenylamínu (D28) (3,62 g, 26,4 mmol), mechlór-etamínhydrochloridu (12,7 g, 66 mmol) a uhličitanu draselného (15 g) v chlór-benzéne (90 ml) sa refluxoval 20 h v argónovej atmosfére. Zmes sa ochladila a prefiltrovala, a filtrát sa odparil za zníženého tlaku, čím sa získala požadovaná

zlúčenina (D29) ako červený olej, ktorý pomaly státím vykryštalizoval (5,4 g, 93 %). $MH^+ = 221$.

Opis 30

1-(6-metoxy-2-metyl-3-nitrofenyl)-4-metylpiperazín (D30)

Roztok 1-(2-metoxy-6-metylfenyl)-4-metylpiperazínu (D29) (6,2 g, 28 mmol) v koncentrovanej kyseline sírovej (50 ml) sa počas 5 minút nechal po častiach zreagovať s dusičnanom draselným (3,3 g, 33 mmol), pričom teplota sa udržiavala v rozmedzí od 25 do 30 °C. Zmes sa miešala cez noc pri izbovej teplote, potom sa pridala do ľadu, a alkalizovala sa so 40% roztokom hydroxidu sodného. Zmes sa vyextrahovala dichlórmetánom a organická fáza s vysušila (Na_2SO_4) a odparila za zníženého tlaku, čím sa získala surová zlúčenina. Čistením chromatograficky na silikagéli, eluoval sa metanolom a dichlórmetánom a získala sa požadovaná zlúčenina (D30) (4,56 g, 61 %). $MH^+ = 266$.

Opis 31

2-[3-metoxy-2-(4-metylpiperazín-1-yl)-6-nitrofenyl]etanol (D31)

Zmes 1-(6-metoxy-2-metyl-3-nitrofenyl)-4-metylpiperazínu (D30) (360 mg, 1,36 mmol), bezvodého dimetylsulfoxidu (3 ml), paraformaldehydu (82 mg, 2,72 mmol) a terc-butoxidu draselného (52 mg, 0,46 mmol) sa počas 30 h ohrievala na 70 až 75 °C. Po ochladení sa zmes rozdelila medzi vodu a octan etylatý. Organická fáza sa vysušila (Na_2SO_4), odparila sa za zníženého tlaku a vyčistila sa chromatograficky na silikagéli, eluovala sa metanolom a dichlórmetánom, a získala sa požadovaná zlúčenina (D31) ako žltá tuhá látka (152 mg, 38 %). $MH^+ = 296$.

Opis 32

2-[6-amino-3-metoxy-2-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]etanol (D32)

Požadovaná zlúčenina (D32) sa pripravila z 2-[3-metoxi-2-(4-metylpiperazín-1-yl)-6-nitrofenyl]etanol (D31) (142 mg, 0,48 mmol) s použitím spôsobu opisu 28 ako číry olej, ktorý státím vykryštalizoval (94 mg, 74 %). $MH^+ = 266$.

Opis 33

4-metoxi-2-metyl-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenylamín (D33)

Požadovaná zlúčenina (D33) sa pripravila z 1-(6-metoxi-2-metyl-3-nitrofenyl)-4-metylpiperazínu (D30) (150 mg, 0,56 mmol) s použitím spôsobu opisu 28 ako trieslovohnedého prášku (78 mg, 59 %). $MH^+ = 236$.

Opis 34

1-(2-metoxi-4-nitrofenyl)-4-metylpiperazín (D34)

Zmes N-metylpiperazínu (216 mg, 2,15 mmol), 2-bróm-5-nitroanizolu (1 g, 4,3 mmol), uhličitanu draselného (447 mg, 3,23 mmol), bromidu meďného (86,6 mg, 0,30 mmol) v pyridíne (0,5 ml) a toluéne (2 ml) sa cez noc ohrievala na 100 °C. Po ochladení sa zmes rozdelila medzi vodu a éter a vodná fáza sa ďalej extrahovala octanom etylnatým. Zlúčené organické fázy sa vysušili (Na_2SO_4) a odparili za zníženého tlaku, čím sa získal požadovaný produkt. Tento sa vyčistil chromatograficky na silikagéli, eluoval sa metanolom a dichlórmétanom, a získala sa požadovaná zlúčenina (D34) ako žltohnedý olej (80 mg, 15 %). $MH^+ = 252$.

Opis 35

3-metoxi-4-(4-metylpiperazín-1-yl)fenylamín (D35)

Požadovaná zlúčenina (D35) sa pripravila z 1-(2-metoxi-4-nitrofenyl)-4-metylpiperazínu (D34) (80 mg, 0,319 mmol) s použitím spôsobu opisu 28 (50 mg, 71 %). $MH^+ = 222$.

Opis 36

4-(2-metoxy-5-nitrofenyl)pyridín (D36)

Miešaná zmes 2-bróm-4-nitroanizolu (7,6 g, 32,7 mmol), kyseliny 4-pyridín-boritej (4,07 g, 33 mmol) a práškového uhličitanu sodného (13,8 g, 5 ekvivalentov) v zmesi (1:1) 1,2-dimetoxyetánu a vody (1,360 ml) bola odplynená počas 0,5 h prechodom cez prúd argónu. Pridal sa tetrakisfenylfosfín paládnatý (0) (1,35 g) a zmes sa ochladila, rozpúšťadlá sa odparili za zníženého tlaku približne na polovičný objem, a vodný zvyšok sa okyslil s 5 N kyselinou chlorovodíkovou a premyl sa octanom etylnatým. Kyslá fáza sa potom alkalizovala tuhým uhličitanom draselným a vyextrahovala sa do octanu etylnatého, organická fáza sa vysušila (Na_2SO_4) a odparila za zníženého tlaku, čím sa získala požadovaná zlúčenina (D36) ako bledožltá tuhá látka (3,4 g, 45 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,7 (d, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,29 až 8,25 (m, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 3,96 (s, 3H).

Opis 37

4-(2-metoxy-5-nitrofenyl)-1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridín (D37)

Roztok 4-(2-metoxy-5-nitrofenyl)pyridín (D36) (3,4 g, 14,8 mmol) v acetóne (150 ml) sa nechal zreagovať v nadbytkom jódmetánu (5 ml) a zmes sa miešala cez noc pri izbovej teplote. Vyzrážaná kvartérna soľ sa odfiltrovala, premyla sa s acetónom a vysušila sa s výťažkom 5,02 g. Tento sa rozpustil 1:1 v zmesi etanolu a vody (230 ml) a nechal sa po častiach zreagovať pri izbovej teplote v argónovej atmosfére s bórhydridom sodným (1,23 g, 32,4 mmol). Zmes sa miešala 1 hodinu pri izbovej teplote, potom sa pridal uhličitan draselný (10 g) a organická fáza sa odseparovala od vodnej fázy, ktorá sa spätne vyextrahovala octanom etylnatým. Organické fázy sa skombinovali a vysušili (Na_2SO_4) a odparili za zníženého tlaku, čím sa získala požadovaná zlúčenina (D37) ako oranžový olej, ktorý pomaly vykryštalizoval (3,05 g, 91 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,15 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 5,9 až 5,84 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,15 až 3,05 (m, 2H), 2,7 až 2,61 (m, 2H), 2,6 až 2,5 (m, 2H), 2,4 (s, 3H).

Opis 38

4-metoxy-3-(1-metylpiperidín-1-yl)fenylamín (D38)

Roztok 4-(2-metoxy-5-nitrofenyl)-1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridínu (D37) (1,0 g, 4 mmol) v etanole (50 ml) a ľadovej kyseline octovej (5 ml) sa hydrogenoval 4 dni nad 10% paládiom na aktívnom uhlí pri 50 °C a 345 kPa (50 psi). Katalyzátor sa odstránil filtráciou, filtrát sa odparil za zníženého tlaku a zvyšok sa rozdelil medzi uhličitan draselný (vodný) a dichlórmetán. Organická fáza sa vysušila (Na_2SO_4) a odparila za zníženého tlaku, čím sa získala požadovaná zlúčenina (D38) ako hnedý olej, ktorý rýchlo vykryštalizoval do svetlotrieslovohnedého prášku (760 mg, 86 %). $\text{MH}^+ = 221$.

Opis 39

4-metoxy-3-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridín-4-yl)fenylamín hydrochlorid (D39)

Roztok 4-(2-metoxy-5-nitrofenyl)-1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridínu (D37) (570 mg, 2 mmol) v etanole (35 ml) sa ohrial na 60 °C a po kvapkách sa nechal zreagovať s roztokom chloridu cínateho (2 g) v koncentrovanej kyseline chlorovodíkovej (4 ml). Zmes sa po pridaní ohrievala ďalšie 2 h a nechala sa ochladiť. Zrazenina sa odfiltrovala a premyla sa etanolom, čím sa získala požadovaná zlúčenina (D39) ako bledožltý prášok (580 mg, 99 %). $\text{MH}^+ = 219$.

Všeobecná príprava aryl-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-yl)-benzénsulfónamid hydrochloridov na tuhej fáze

Opis 40

Príprava 1-(2-metoxy-5-nitrofenyl)piperazín-4-ylu viazaného na Merrifieldovu živicu

Roztok 1-(2-metoxy-5-nitrofenyl)piperazínu (9,7 g) v N-metylpyrolidín-2-óne (NMP) (150 ml) sa ohrieval 24 h s chlórmetylpolystyrén-divinylbenzénovou živickou (Merrifield, veľkosť 150 až 300) na 60 °C v argónovej atmosfére. Živica sa potom prefiltrovala, premyla (NMP; dichlórmetán/metanolový gradient) a vysušila sa, čím sa získala požadovaná zlúčenina (6,9 g), ktorá sa použila priamo v opise 41.

Opis 41

Príprava 1-(5-amino-2-metoxyfenyl)piperazín-4-ylu viazaného na Merrifieldovu živicu

Roztok dihydrátu chloridu cínateho (9 g) v N,N-dimetylformamide (DMF) (120 ml) sa miešal 72 h pri izbovej teplote v argónovej atmosfére so živickou z opisu 40 (6,9 g). Živica sa prefiltrovala, premyla (DMF; dichlórmetán/metanolový gradient) a vysušila sa, čím sa získala požadovaná zlúčenina (6,6 g), ktorá sa použila priamo v opise 42.

Opis 42

Všeobecná príprava aryl-N-(4-metoxy-3-(4-polymerylpiperazín-1-yl)-benzénsulfón-amidu viazaného na Merrifieldovu živicu

Roztok arylsulfonylchloridu (0,4 mmol) a diizopropyletylamínu (1 mmol) v dichlórmetáne (3 ml) sa rýchlo miešal 24 h pri izbovej teplote so živickou (0,1 mmol) z opisu 41. Živica sa potom prefiltrovala, premyla (dichlórmetán; dichlórmetán/metanolový gradient; metanol), čím sa získala požadovaná zlúčenina, ktorá sa použila priamo v príkladoch 133 až 137.

Opis 43

(S)-1-metyl-2-(2-metoxy-5-nitrofenoxy)-pyrolidín (D43)

Roztok 2-metoxy-5-nitrofenolu (5,58 g; 0,033 mol), (S)-1-metyl-2-hydroxymetylpyrolidínu (3,45 g; 0,03 mol) a trifenyfosfínu (8,65 g; 0,033 mol)

v bezvodom THF (80 ml) sa ochladil na 5 °C a nechal sa počas 15 min zreagovať s DEAD (5,2 ml; 0,033 mol). Reakčná zmes sa nechala stáť 16 h pri izbovej teplote, potom sa vo vákuu odparila a rozdelila sa medzi 5% NaOH (vodný) a Et₂O. Organická fáza sa odseparovala a vyextrahovala s 10% HCl (vodný). Vodný extrakt sa premyl s Et₂O, alkalizoval sa so 40% NaOH (vodný) a vyextrahoval sa s Et₂O. Organické extrakty sa premyli s H₂O, vysušili sa nad Na₂SO₄ a odparili sa vo vákuu s výťažkom požadovanej zlúčeniny (D43) (6,79 g; 85 %) MH⁺ = 267.

Opis 44

(S)-1-metyl-2-(2-metoxy-5-aminofenoxy)pyrolidín (D44)

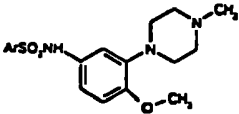
Roztok (S)-1-metyl-2-(2-metoxy-5-nitrofenoxypyrolidínu (D43) (6,79 g; 0,0255 mol) v etanole (200 ml) sa hydrogenoval 16 h v prítomnosti 5% Pd/C katalyzátora (pridané 0,5 g ako vodná kaša), atmosferickom tlaku a izbovej teplote. Katalyzátor sa odstránil filtráciou cez diatomit a filtrát sa odparil vo vákuu, čím sa získala požadovaná zlúčenina (D44) (5,64 g; 93 %) MH⁺ = 237.

Príklad 1

N-[4-metoxy-3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl]tiofén-2-ylsulfónamid

Roztok tiofén-2-sulfonylchloridu (82 mg; 0,45 mmol) v acetóne (2 ml) sa pridal do roztoku 4-metoxy-3-(4-metyl-1-piperaziny)anilínu (100 mg; 0,45 mmol) v acetóne (2 ml) a zmes sa nechala stáť cez noc pri izbovej teplote. Výsledná kryštalická tuhá látka sa odfiltrovala a premyla sa acetónom, potom dietyléterom, čím sa získala požadovaná zlúčenina ako hydrochloridová soľ (153 mg; 84 %). MS: m/z = 368.

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili podobným spôsobom.

	MS (MH ⁺)
4-bróm-N-[4-metoxi-3-(4-metyl piperazín-1-yl)fenyl]benzén-sulfónamid (E2)	441
N-[4-metoxi-3-(4-metyl piperazín-1-yl)fenyl]-2-tiofénsulfónamid (E3)	368
N-[4-metoxi-3-(4-metyl piperazín-1-yl)fenyl]-5-(pyridín-2-yl)-2-tiofénsulfónamid (E4)	445
2,5-dichlór-N-[4-metoxi-3-(4-metyl piperazín-1-yl)fenyl]-3-tiofénsulfónamid (E5)	436/438
4-bróm-5-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metyl piperazín-1-yl)fenyl]-2-tiofénsulfónamid (E6)	482
N-[4-metoxi-3-(4-metyl piperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid (E7)	362
3-bróm-5-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metyl piperazín-1-yl)fenyl]-2-tiofénsulfónamid (E8)	480/482
N-[4-metoxi-3-(4-metyl piperazín-1-yl)fenyl]benzylsulfónamid (E9)	376
2-bróm-N-[4-metoxi-3-(4-metyl piperazín-1-yl)fenyl]-benzén-sulfónamid (E10)	440/442
3-bróm-N-[4-metoxi-3-(4-metyl piperazín-1-yl)fenyl]-benzén-sulfónamid (E11)	440/442
3-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metyl piperazín-1-yl)fenyl]-4-metyl-benzénsulfónamid (E12)	410
N-[4-metoxi-3-(4-metyl piperazín-1-yl)fenyl]-trans-styrénsulfónamid (E13)	388
3,4-dichlór-N-[4-metoxi-3-(4-metyl piperazín-1-yl)fenyl]-benzén-sulfónamid (E14)	430

3,5-dichlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-benzén-sulfónamid (E15)	430/432
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-[2,1,3]-benzotiadiazol-4-sulfónamid (E16)	420
5-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-3-metil-2-benzotiofénsulfónamid (E17)	466
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-2-metil-5-nitrobenzénsulfónamid (E18)	421
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-2-trifluórmetilbenzénsulfónamid (E19)	430
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-3-trifluórmetilbenzénsulfónamid (E20)	430
2,5-dimetoxi-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-benzénsulfónamid (E21)	422
4-fluór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzén-sulfónamid (E22)	380
4-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzén-sulfónamid (E23)	396
4-jód-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzén-sulfónamid (E24)	488
4-etyl-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzén-sulfónamid (E25)	390
4-terc-butyl-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzén-sulfónamid (E26)	418
4-izopropyl-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzén-sulfónamid (E27)	404
4-terc-amyl-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzén-sulfónamid (E28)	432
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-4-trifluórmetoxibenzénsulfónamid (E29)	446

4-n-butoxy-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzén-sulfónamid (E30)	434
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-4-metilbenzén-sulfónamid (E31)	376
5-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-2-tiofén-sulfónamid (E32)	402
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-1-naftalén-sulfónamid (E33)	412
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-2-naftalénsulfónamid (E34)	412
5-(dimetilamino)-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-1-naftalénsulfónamid (E35)	455
4-bróm-N-[7-(4-metilpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]-benzénsulfónamid (E36)	452/454
4-metoxi-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzén-sulfónamid (E37)	392
4-n-butyl-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzén-sulfónamid (E38)	418
4-amino-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzén-sulfónamid (E39)	377
2-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzén-sulfónamid (E40)	396
3-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzén-sulfónamid (E41)	396
2,3,4-trichlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzén-sulfónamid (E42)	464/466
4-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-2,5-dimetilbenzénsulfónamid (E43)	424
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-3-metilbenzén-sulfónamid (E44)	376

2,5-dibrom-3,6-difluór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)-fenyl]-benzénsulfónamid (E45)	556
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-2,3,5,6-tetrametil-benzénsulfónamid (E46)	418
5-chlór-2-metoxi-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-benzénsulfónamid (E47)	426
3-fluór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzén-sulfónamid (E48)	380
3,4-difluór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzén-sulfónamid (E49)	398
4-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-3-nitro-benzénsulfónamid (E50)	441
3-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-2-metil-benzénsulfónamid (E51)	410
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-8-chinolínsulfónamid (E52)	413
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-4-fenylbenzén-sulfónamid (E53)	438
3,4-dimetoxi-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-benzénsulfónamid (E54)	374
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-3,5-dimetil-4-izoxazolsulfónamid (E55)	381
4-bróm-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzén-sulfónamid (E56)	454/456
2,3-dichlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzén-sulfónamid (E57)	430
5-jód-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-2-metil-benzénsulfónamid (E26)	502
3-jód-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzén-sulfónamid (E59)	488

3-jód-N-[4-metoxý-3-(4-metylþiperazín-1-yl)fenyl]-4-metylbenzénsulfónamid (E60)	502
[4-metoxý-3-(4-metylþiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlórnaftalén-2-sulfónovej (E61)	446
[4-metoxý-3-(4-metylþiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlórnaftalén-1-sulfónovej (E62)	446
[4-metoxý-3-(4-metylþiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 4-chlórnaftalén-1-sulfónovej (E63)	446
[4-metoxý-3-(4-metylþiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 7-chlórnaftalén-1-sulfónovej (E64)	446
[4-metoxý-3-(4-metylþiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-2-metylbenzo[b]þiofén-3-sulfónovej (E65)	466
[4-metoxý-3-(4-metylþiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny benzofurán-2-sulfónovej (E66)	402
[4-metoxý-3-(4-metylþiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 1-metyl-1H-indol-2-sulfónovej (E67)	415
2,3-dichlór-N-[4-metoxý-3-(4-metylþiperazín-1-yl)fenyl]benzén-sulfónamid (E138)	430/432

Príprava aryl-N-(4-metoxý-3-þiperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamidov

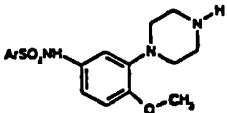
Tieto zlúčeniny sa pripravili s použitím jedného z troch hlavných spôsobov uvedených nižšie.

Všeobecný spôsob 1

Príklady 68 až 75 sa pripravili nasledovným všeobecným spôsobom zo zodpovedajúcich N-metyl þiperazínových analógov:

Roztok 1-chlóretylchloroformátu (1,7 mmol) a zodpovedajúceho N-[4-metoxý-3-(4-metyl-1-þiperaziny)fenyl]-arylsulfónamidu (0,34 mmol) v 1,2 dichlórmetáne (4

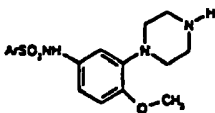
ml) sa refluxoval 0,75 h, ochladil sa, zriedil sa diizopropyletylamínom (1,7 mmol) a refluxoval sa ďalšie 2,5 h.. Roztok sa skoncentroval do zvyšku, ktorý sa ešte raz rozpustil v metanole, refluxoval sa 1 h a potom sa miešal 24 h pri izbovej teplote. Zmes sa skoncentrovala a zvyšok sa rozdelil medzi octan etylatý a vodný roztok hydrouhličitanu sodného. Organická vrstva sa vysušila, skoncentrovala do zvyšku a vyčistila sa stĺpcovou chromatografiou na silikagéli s použitím gradientu v zložení metanol/dichlórmetán. Hydrochloridová soľ produktu sa pripravila rozpustením čistého materiálu z chromatografie v acetóne/dichlórmetáne a okyslením éterickou HCl.

	MS (MH ⁺)
(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 5-pyridín-2-yltiofén-2-sulfónovej (E68)	431
N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)-3-trifluórmetylbenzén-sulfónamid (E69)	416
3-jód-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid (E70)	474
(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 3,5-dimetyl-izoxazol-4-sulfónovej (E71)	367
3,5-dichlór-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid (E72)	416/418
2,5-dibróm-3,6-difluór-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)-benzénsulfónamid (E73)	542
(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny naftalén-1-sulfónovej (E74)	398
(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 2-bróm-5-chlórthiofén-2-sulfónovej (E75)	466/468

Všeobecný spôsob 2

Príklady 76 až 86 sa pripravili nasledovným všeobecným spôsobom zo zodpovedajúceho N-Boc derivátu (D4 až D14):

Miešaný roztok zodpovedajúceho N-Boc derivátu (D4 až D14) (10,3 mmol) v metanole (100 ml) a 1 M éterickej HCl (51,6 ml) sa ohrieval 1,5 h na 60 °C. Zmes sa potom skoncentrovala a zvyšok sa miešal s acetónom, čím sa získali požadované zlúčeniny ako hydrochloridové soli.

	MS (MH ⁺)
2-chlór-4-fluór-N-(4-metoxi-3-piperazín-1-ylfenyl)benzén-sulfónamid (E76)	400/402
3-bróm-N-(4-metoxi-3-piperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid (E77)	426/428
3-chlór-N-(4-metoxi-3-piperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid (E78)	382/384
(4-metoxi-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 5-chlórnaftalén-2-sulfónovej (E79)	432/434
(4-metoxi-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 4-bróm-5-chlórtiofén-2-sulfónovej (E80)	466/468
(4-metoxi-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 2,5-dichlór-tiofén-3-sulfónovej (E81)	422/424
4-bróm-N-(4-metoxi-3-piperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid (E82)	426
(4-metoxi-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej (E83)	452
(4-metoxi-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 5-chlór-2-metylbenzo[b]tiofén-3-sulfónovej (E84)	452

(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 1-metyl-1H-indol-2-sulfónovej (E85)	401
(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny benzofurán-2-sulfónovej (E86)	388

Príklad 83

(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)amid hydrochlorid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]-tiofén-2-sulfónovej (E83)

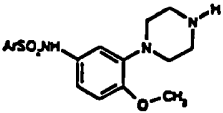
Miešaná suspenzia (4-metoxy-3-(4-terc-butoxykarbonylpiperazín-1-yl)fenyl-amidu kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej (D10) (193 g) v tetrahydrofuráne (820 ml) a koncentrovanej kyseline chlorovodíkovej (180 ml) sa ohrievala 1,75 h do spätného toku. Po uplynutí tejto doby sa získal roztok. Roztok sa skoncentroval a zvyšok sa rozpustil v horúcom etanole (600 ml). Po ochladení vznikla tuhá zrazenina, ktorá sa prefiltrovala a vykryštalizovala (etanol/voda 1:1), čím sa získala požadovaná zlúčenina (E83) ako biela tuhá látka, teplota topenia 276 až 280 °C (rozklad) (142 g, 83 %). δ_H (250 MHz, D_6 -DMSO) 2,29 (3H, s), 2,90 (4H, br s), 3,01 (4H, br s), 3,55 (3H, s), 6,54 až 6,71 (3H, m), 7,42 (1H, d, J 8,8 Hz), 7,85 (1H, s), 7,93 (1H, d, J 8,8 Hz), 9,03 (2H, br s), 10,3 (1H, br s). MH^+ 452.

Všeobecný spôsob 3

Príklady 87 až 94 sa pripravili s použitím nasledujúceho všeobecného spôsobu:

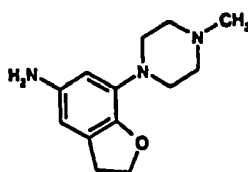
Roztok zodpovedajúceho arylsulfonylchloridu (0,47 mmol) a anilínu z D16 (0,47 mmol) v dichlórmetáne (4 ml) a pyridíne (2,4 mmol) sa miešal 18 h pri izbovej teplote. Zmes sa premyla s 1 M vodným roztokom HCl a potom s vodou. Vrstvy sa odseparovali a k organickej vrstve sa pridal 4,4 M vodný roztok KOH (1,4 mmol) a rýchlo sa miešal 18 h. K heterogénnej zmesi sa potom pridal rovnaký objem 10% fosfátového tlmiaceho roztoku. Vrstvy sa opäť odseparovali a organická fáza sa

vysušila a zriedila s 1 M éterickou HCl, čím sa získali hydrochloridové soli nasledujúcich zlúčenín ako zrazenina.

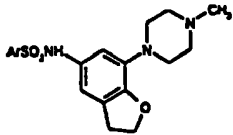
	MS (MH ⁺)
(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny naftalén-2-sulfónovej (E87)	398
(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 5-chlórnaftalén-1-sulfónovej (E88)	432/434
4-chlór-2,5-dimetyl-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid (E89)	410/412
3,4-dichlór-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)benzén-sulfónamid (E90)	416/418
3-chlór-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)-4-metylbenzén-sulfónamid (E91)	396/398
2-trifluórmetyl-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)benzén-sulfónamid (E92)	416
4-jód-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid (E93)	474
4-terc-butyl-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)benzén-sulfónamid (E94)	404

Príklady 95 až 108

Derivát dihydrobenzofuránu



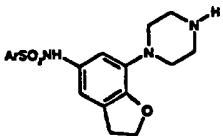
sa pripravil podľa opisu v patente WO 95/11243 (Glaxo) a nechal sa zreagovať so zodpovedajúcimi arylsulfonylchloridmi spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 1, čím sa získali nasledujúce zlúčeniny:

	MS (MH ⁺)
[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny naftalén-1-sulfónovej (E95)	424
[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny tiofén-2-sulfónovej (E96)	380
[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny 5-chlórtiofén-2-sulfónovej (E97)	414/416
[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny 5-pyridín-2-yltiofén-2-sulfónovej (E98)	457
[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny 2,5-dichlórtiofén-3-sulfónovej (E99)	448/450
[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny 4-bróm-5-chlórtiofén-2-sulfónovej (E100)	492/494
[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny 3-bróm-5-chlórtiofén-2-sulfónovej (E101)	492/494
4-chlór-2,5-dimetyl-N-[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydro- benzofurán-5-yl]benzénsulfónamid (E102)	436
[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej (E103)	478
[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny naftalén-2-sulfónovej (E104)	424
3-bróm-N-[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5- yl]benzénsulfónamid (E105)	452/454

3,5-dichlór-N-[7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]benzénsulfónamid (E106)	442/444
4-terc-butyl-N-[7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]benzénsulfónamid (E107)	430
2,5-dibróm-3,6-difluór-N-[7-(4-metyl-piperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]benzénsulfónamid (E108)	568

Príklady 109 až 110

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili zo zodpovedajúcich N-metyl analógov s použitím všeobecného spôsobu opísaného pre príklady 68 až 75:

	MS (MH ⁺)
2,5-dibróm-3,6-difluór-N-(7-piperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)benzénsulfónamid (E109)	554
4-chlór-2,5-dimetyl-N-(7-piperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)benzénsulfónamid (E110)	422

Príklad 111

[3-(4-cyklopropylmetyl-piperazín-1-yl)-4-metoxi-fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej (E111)

Do roztoku 3-(4-benzyl-piperazín-1-yl)-4-metoxi-fenylamínu (D22) (1 mmol) v acetóne (5 ml) sa pridal 5-chlór-3-metylbenzotiofén-2-sulfonylchlorid (1 mmol). Roztok sa miešal 14 h pri izbovej teplote. Hydrochloridová soľ sulfónamidu sa odfiltrovala, rozdrvila sa dietyléterom a vysušila sa vo vákuu s výťažkom 42 %. Zistené MH⁺ 506/508.

Príklad 112

[3-(4-benzyl-piperazín-1-yl)-4-metoxy-fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]-tiofén-2-sulfónovej (E112)

Požadovaná zlúčenina sa pripravila s výťažkom 32 % s použitím spôsobu uvedeného pre E111. Zistené MH⁺ 542/544.

Príklad 113

[4-hydroxy-3-(4-metyl-piperazín-1-yl)-fenyl]-amid kyseliny 5-chlór-3-metyl-benzo[b]-tiofén-2-sulfónovej (E113)

Do suspenzie komplexu bromidu boritého a dimetylsulfidu (620 mg, 2 mmol) v dichlóretáne (30 ml) v argónovej atmosfére sa pridal [4-metoxy-3-(4-metyl-piperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metyl-benzo[b]tiofén-2-sulfónovej (E17) (0,2 mmol). Reakčná zmes sa 12 h ohrievala do spätného toku, ochladila sa, zastavila sa pridaním vody (20 ml) a rozdelila sa medzi nasýtený vodný roztok hydrouhličitanu sodného a dichlórmétán. Organická fáza sa vysušila nad síranom sodným a skoncentrovala sa vo vákuu. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na silikagéli, čím sa získala požadovaná zlúčenina (E113). Zistené MH⁺ 452/454.

Všeobecný spôsob na prípravu príkladov 114 až 116

Roztok [4-hydroxy-3-(4-metyl-piperazín-1-yl)-fenyl]-amidu kyseliny 5-chlór-3-metyl-benzo[b]tiofén-2-sulfónovej (E113) (100 mg, 0,22 mmol) a 18-Crown-6 (58 mg, 0,22 mmol) v DMF (0,5 ml) sa pridal do hydridu draselného (35% disperzia v minerálnom oleji, 50 mg, 0,44 mol) pri izbovej teplote v argónovej atmosfére. Po 10 minútach sa pridal roztok alkylačného činidla (0,22 mmol) v DMF (0,3 ml) a zmes sa miešala 12 h. Reakčná zmes sa zastavila vodou, vo vákuu sa skoncentrovala a potom sa rozdelila medzi nasýtený vodný roztok hydrouhličitanu sodného a dichlórmétán. Organická fáza sa vysušila nad síranom sodným a skoncentrovala sa

vo vákuu. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na silike, čím sa získali nasledujúce alkylované finálne zlúčeniny.

Príklad 114

[4-benzyloxy-3-(4-metyl-piperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]-tiofén-2-sulfónovej (E114)

Pripravil sa s 22% výťažkom s použitím benzylbromidu. Zistené MH⁺ 542/544.

Príklad 115

[4-etoxy-3-(4-metyl-piperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej (E115)

Pripravil sa s 28% výťažkom podľa spôsobu opísaného vyššie s použitím jodidu etylnatého. Zistené MH⁺ 480/482.

Príklad 116

[4-izopropoxy-3-(4-metyl-piperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]-tiofén-2-sulfónovej (E116)

Pripravil sa s 20% výťažkom podľa spôsobu opísaného vyššie s použitím 2-jodopropánu. Zistené MH⁺ 494/496.

Príklad 117

[4-metoxi-3-(1-metylpyrolidín-3-yloxy)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]-tiofén-2-sulfónovej (E117)

Požadovaná zlúčenina sa pripravila s 48% výťažkom z D25 a 5-chlór-3-metyl-benzotiofén-2-sulfonylchloridu podľa opisu pre E111. Zistené MH⁺ 467/469.

Príklad 118

[2-bróm-5-(4-metylpiperazín-1-yl)-fenyl]amid kyseliny naftalén-2-sulfónovej (E118)

Požadovaná zlúčenina (E118) sa pripravila z naftalén-2-sulfonylchloridu (100 mg, 0,44 mmol) a 2-bróm-5-(4-metylpiperazín-1-yl)fenylamínu (D27) (120 mg, 0,44 mmol) s použitím spôsobu príkladu 1 (85 mg, 35 %). $MH^+ = 460/462$.

Príklad 119

[4-chlór-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metyl-benzo[b]tiofén-2-sulfónovej (E119)

Požadovaná zlúčenina (E119) sa pripravila zo 4-chlór-3-(4-metylpiperazín-1-yl)benzénamínu (EP 0533267A, medziprodukt 42) (50 mg, 0,22 mmol) a 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonylchloridu (62 mg, 0,22 mmol) s použitím spôsobu príkladu 1 (49 mg, 44 %). $MH^+ = 470/472$.

Príklad 120

[4-bróm-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny naftalén-2-sulfónovej (E120)

Požadovaná zlúčenina (E120) sa pripravila zo 4-bróm-3-(4-metylpiperazín-1-yl)benzénamínu (EP 0533267A, medziprodukt 61) (600 mg, 2,23 mmol) a naftalén-2-sulfonylchloridu (504 mg, 2,23 mmol) s použitím spôsobu príkladu 1 (939 mg, 92 %). $MH^+ = 460/462$.

Príklad 121

[3-(2-dimetylaminoetoxy)-4-jódfenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej (E121)

Požadovaná zlúčenina sa pripravila z 3-(2-dimetylaminoetoxy)-4-jódanilín (WO95/15954, opis 50) (109 mg, 0,36 mmol) a 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-

sulfonylchloridu (100 mg, 0,36 mmol) s použitím spôsobu príkladu 1 (70 mg, 36 %) $MH^+ = 551/553$.

Príklad 122

[1-(2-dimetylaminoetyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej (E122)

Požadovaná zlúčenina (E122) sa pripravila z 1-(2-dimetylaminoetyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylamínu (WO95/32967, opis 4) (100 mg, 0,49 mmol) a 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonylchloridu (137 mg, 0,49 mmol) s použitím spôsobu príkladu 1 (40 g, 18 %) $MH^+ = 450/452$.

Príklad 123

1-(5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonyl)-6-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol (E123)

Požadovaná zlúčenina (E123) sa pripravila zo 6-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indolu (pripraveného z 3-nitroanilínu s použitím spôsobu z WO95/06637, medziprodukt 3) (39 mg, 0,18 mmol) a 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonylchloridu (50 mg; 0,18 mmol) s použitím spôsobu z príkladu 1 (75 mg, 84 %). $MH^+ = 462/464$.

Príklad 124

1-(5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonyl)-5-metoxi-6-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol (E124)

Požadovaná zlúčenina (E124) sa pripravila z 5-metoxi-6-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol (WO95/06637, medziprodukt 3) (99 mg, 0,4 mmol) a 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonylchloridu (113 mg, 0,4 mmol) s použitím spôsobu z príkladu 1 (194 mg, 92 %). $MH^+ = 492/494$.

Príklad 125

[4-metoxý-2-metyl-3-(4-metyl Piperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej (E125)

Požadovaná zlúčenina (E125) sa pripravila zo 4-metoxý-2-metyl-3-(4-metyl Piperazín-1-yl)fenylamínu (D33) (58 mg, 0,247 mmol) a 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonylchloridu (70 mg, 0,247 mmol) s použitím spôsobu z príkladu 1 (103 mg, 81 %). $MH^+ = 480/482$.

Príklad 126

[2-(2-hydroxyetyl)-4-metoxý-3-(4-metyl Piperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej (E126)

Požadovaná zlúčenina (E126) sa pripravila z 2-[6-amino-3-metoxý-2-(4-metyl Piperazín-1-yl)fenyl]etanolu (D32) (74 mg, 0,28 mmol) a 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonylchloridu (78 mg, 0,28 mmol) s použitím spôsobu z príkladu 1 (18 mg, 13 %). $MH^+ = 510$.

Príklad 127

1-(5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonyl)-5-metoxý-4-(4-metyl Piperazín-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol hydrochlorid (E127)

Zmes [2-(2-hydroxyetyl)-4-metoxý-3-(4-metyl Piperazín-1-yl)fenyl]amidu kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej (E126) (218 mg, 0,25 mmol) a trifenyľfosfínu (183 mg, 0,375 mmol) v bezvodom THF (5 ml) v argónovej atmosfére sa nechala zreagovať s roztokom dietylazodikarboxylátu (110 mg, 0,375 mmol) v bezvodom THF (5 ml). Zmes sa miešala cez noc pri izbovej teplote. Rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku odparilo a zvyšok sa rozdelil medzi zriedenú kyselinu chlorovodíkovú a octan etýlnatý. Kyslá vrstva sa alkalizovala 40% hydroxidom sodným a opäť sa vyextrahovala octanom etýlnatým. Organická fáza sa vysušila (Na_2SO_4) a odparila za zníženého tlaku, čím sa získal surový produkt, ktorý sa

vyčistil chromatograficky na silikagéli, eluoval sa metanolom a dichlórmetánom, a vznikla hydrochloridová soľ (52 mg, 23 %). $MH^+ = 492/494$.

Príklad 128

[3-metoxy-4-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]-tiofén-2-sulfónovej (E128)

Roztok 3-metoxy-4-(4-metylpiperazín-1-yl)fenylamínu (D35) (50 mg, 0,23 mmol) a 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonylchloridu (64 mg, 0,23 mmol) v dichlórmetáne (2 ml) sa nechal stáť cez noc pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa zriedila dichlórmetánom a premyla sa vodným roztokom uhličitanu draselného, ktorý sa spätne vyextrahoval ďalším dichlórmetánom. Zlúčené organické fázy sa vysušili (Na_2SO_4) a odparili za zníženého tlaku, čím sa získal surový produkt, ktorý sa vyčistil chromatograficky na silikagéli, eluoval sa metanolom a dichlórmetánom. Tým sa získala sa požadovaná zlúčenina (E128) ako takmer biela tuhá látka (36 mg, 34 %). $MH^+ = 466$.

Príklad 129

4-bróm-N-[4-metoxy-3-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridín-4-yl)fenyl]benzénsulfónamid (E129)

Požadovaná zlúčenina (E129) sa pripravila zo 4-metoxy-3-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridín-4-yl)fenylamínu (voľná zásada z D39) (107 mg; 0,49 mmol) a 4-brómbenzénsulfonylchloridu (125 mg, 0,49 mmol) s použitím spôsobu z príkladu 1 (179 mg, 77 %). $MH^+ = 437/439$.

Príklad 130

[4-metoxy-3-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridín-4-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej (E130)

Požadovaná zlúčenina (E130) sa pripravila zo 4-metoxy-3-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridín-4-yl)fenylamínu (voľná zásada z D39) (100 mg, 0,46 mmol) a 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonylchloridu (129 mg, 0,46 mmol) s použitím spôsobu z príkladu 1 (177 mg, 77 %). $MH^+ = 463/465$.

Príklad 131

[4-metoxy-3-(1-metylpiperazín-4-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej (E131)

Požadovaná zlúčenina (E131) sa pripravila zo 4-metoxy-3-(1-metylpiperidín-1-yl)fenylamínu (D38) (150 mg, 0,68 mmol) a 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonylchloridu (192 mg, 0,68 mmol) s použitím spôsobu z príkladu 1 (108 mg, 32 %). $MH^+ = 465/467$.

Príklad 132

[3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny naftalén-2-sulfónovej (E132)

Požadovaná zlúčenina (E132) sa pripravila z 3-(4-metylpiperazín-1-yl)benzénamínu a naftalén-2-sulfonylchloridu podľa spôsobu z príkladu 1. $MH^+ = 382$.

Príprava aryl-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-yl)-benzénsulfónamidhydrochloridov na tuhej fáze (príklady 133 až 137)

Živica z opisu 42 sa miešala 24 h pri izbovej teplote s roztokom 1-chlóretylchloroformátu (1,1 mmol) v dichlórmetáne (2 ml), potom sa prefiltrovala a premyla sa dichlórmetánom. Filtrát sa skoncentroval a zvyšok sa opäť rozpustil v metanole (3 ml) a roztok sa 5 h refluxoval. Roztok sa potom skoncentroval, čím sa získala požadovaná zlúčenina.

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili podľa opisu uvedeného vyššie:

zlúčenina	MH ⁺
2,3,4-trichlór-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-yl-fenyl)benzénsulfónamid (E133)	450/452
2,3-dichlór-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-yl-fenyl)benzénsulfónamid (E134)	416/418
3-chlór-2-metyl-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-yl-fenyl)benzén-sulfónamid (E135)	396/398
4-chlór-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-yl-fenyl)benzénsulfónamid (E136)	382/384
(4-metoxy-3-piperazín-1-yl-fenyl)amid kyseliny 5-bróm-tiofén-2-sulfónovej (E137)	432/434

Príklad 138

2,3-dichlór-N-[4-metoxy-3-(4-metyl-piperazín-1-yl)-fenyl]-benzénsulfónamid (E138)

MS(MH⁺) 430/432 sa pripravil podľa všeobecného spôsobu z príkladu 1.

Príklady 139 až 141

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili spôsobom analogickým s príkladmi 68 až 75:

	MS (MH ⁺)
1-(5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonyl)-5-fenyl-6-piperazín-1-yl-2,3-dihydro-1H-indol (E139)	524/526
5-chlór-1-(5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonyl)-6-piperazín-1-yl-2,3-dihydro-1H-indol (E140)	482/484
1-(5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonyl)-7-piperazín-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolín (E141)	462/464

Príklad 142

[4-metyl-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej (E142)

Požadovaná zlúčenina (E142) sa pripravila z 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonylchloridu a 4-metyl-3-(4-metylpiperazín-1-yl)benzénamínu podľa spôsobu z príkladu 1. $MH^+ = 448/450$.

Príklad 143

[4-metoxi-3-(1-metylpyrolidín-2-ylmetoxy)fenyl]amid kyseliny (S)-5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej (E143)

Roztok (S)-1-metyl-2-(2-metoxi-5-aminofenoxy)pyrolidínu (D44) (0,22 g; $9,3 \times 10^{-4}$ mol) v DCM (10 ml) obsahujúceho DIPEA (0,162 ml; $9,3 \times 10^{-4}$ mol) sa po častiach nechal zreagovať s 5-chlór-3-metylbenzén-2-sulfonylchloridom (0,262; $9,3 \times 10^{-4}$ mol). Miešal sa 18 h pri izbovej teplote, potom sa odparil vo vákuu a zvyšok sa vyčistil Sep-Pak silikagélou stĺpcovou chromatografiou s 2% MeOH/DCM ako eluentom, čím sa získala požadovaná zlúčenina ako číra, bezfarebná guma (0,14 g; 31 %). Táto sa s HCl v Et₂O prekonvertovala na hydrochloridovú soľ (0,31 ml z 1,0 M roztoku), po rozdrvení ktorej sa získala požadovaná zlúčenina (E143) ako soľ ako biela, kryštalická tuhá látka (0,13 g). $MH^+ = 481/483$.

Spôsob testovania antagonistickej aktivity 5-HT₆

Testované zlúčeniny sa rozpustili v zmesi polyetylénglykolu a dimetylsulfoxidu (1:1) v koncentráciách 1 alebo 10 mM a zriedené na 0,1 mM s použitím 5 mM tlmivého roztoku tris (pH 7,7 @ 25 °C). Rozpúšťanie sa urýchlilo pridaním 0,02 ml 5M HCl plus ohrievaním na 40 °C a sonikovaním 10 minút. Sériové riedenia látok v rovnakom tlmivom roztoku sa uskutočnili buď s použitím zariadenia TECAN 5052 alebo Biomek 2000. Vzorky zriedených testovaných zlúčenín (0,05 ml) sa zmiešali s 0,05 ml rádioligandu [³H]-LSD pripraveného

v inkubačnom tlmivom roztoku, a 0,4 ml suspenzie prípravku premytých membrán HeLa_5HT6 buniek (získaných od Dr. D. Sibleyho, NIH, Bethesda, pozri citáciu 1 (pozri tabuľku 1), tiež v inkubačnom tlmivom roztoku. Podrobnosti inkubačných podmienok pre každý test sú uvedené v tabuľke 2. Inkubačný tlmivý roztok bol 50 mM Trizma (Sigma, Spojené kráľovstvo) pH 7,7 @ 25 °C, 4 mM MgCl₂.

Po inkubácii pri 37 °C sa zmesi prefiltrovali vo formáte Packard TopCount s použitím Packard Filtermate. Filtre sa premyli so 4 × 1 ml alikvotnými dielmi ľadového inkubačného tlmivého roztoku. Filtre sa vysušili a impregnovali s 0,04 ml Microscint 20 (Packard). IC₅₀ hodnoty sa odhadli z cpm s použitím štvorparametrickej logistickej krivky v programe EXCEL (2). K_i hodnoty sa vypočítali s použitím spôsobu Chenga a Prusoffa (3). pIC₅₀ a pK_i sú negatívnym logaritmom molárnej hodnoty IC₅₀ a K_i.

Tabuľka 1

Podrobnosti spôsobov použitých na prípravu membrán na testy väzbovosti

1. resuspendo- vanie bunky/ml	stočenie/resus- pendovanie 1,2,3	Inkubácia pred posledným točením	konc. proteínov v uložených aliquotných častiach	bunky/ml v uložených aliquotných častiach
7 × 10 ⁷	áno	20 min pri 37 °C	4 mg/ml	1,0 × 10 ⁶

Tabuľka 2

Súhrn podmienok v testoch na väzbu receptora

proteíny (µg/vzorka)	rádioligand [³ H]-LSD (nM)	Špecifická aktivita (Ci/mmol)	Nešpecifická definícia	Kd (nM)
40	2,0	83	metiotepín	3,1

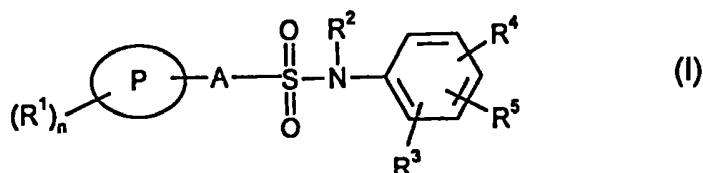
Literatúra

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

Zlúčeniny z príkladov 11, 15, 17, 61, 65, 70, 72, 77, 78, 79, 83, 84, 87 a 90 mali osobitne dobrú selektívnu antagonistickú aktivitu voči receptoru 5-HT₆. Voči ľudským klónovaným receptorom 5-HT₆ ich hodnoty pK_i boli vyššie ako 8,0.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sulfónamidové deriváty vzorca (I) alebo jej soľ:



kde:

P je fenyl, naftyl, bicyklické heterocyklické jadro alebo je 5- až 7-členné heterocyklické jadro, každé obsahujúce 1 až 4 heteroatómy, ktoré môžu byť kyslík, dusík alebo síra;

A je jednoduchá väzba, C₁₋₆alkylén- alebo C₁₋₆alkenylénová skupina;

R¹ je halogén, C₁₋₆alkyl voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými atómami halogénu, C₃₋₆cykloalkyl, COC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, OCF₃, hydroxy, hydroxyC₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkoxy, acyl, nitro, amino, alkylamino alebo dialkylamino, kyano, alebo R¹ je fenyl, naftyl, bicyklické heterocyklické jadro alebo je 5- až 7-členné heterocyklické jadro, každé obsahujúce 1 až 4 heteroatómy, ktoré môžu byť kyslík, dusík alebo síra;

n je 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6,

R² je vodík, C₁₋₆alkyl alebo arylC₁₋₆alkyl;

R³ je skupina R⁵, alebo spolu s R⁵ vytvára skupinu (CH₂)₂O alebo (CH₂)₃O, alebo R³ je naviazané na R² a vytvára skupinu (CH₂)₂ alebo (CH₂)₃;

R⁴ je -X(CH₂)_p-R⁶ kde X je jednoduchá väzba, CH₂, O, NH alebo N-C₁₋₆alkyl a p je 0 až 6 a R⁶ je voliteľne substituované piperazínové jadro, alebo R⁶ je NR⁷R⁸ kde R⁷ a R⁸ je nezávisle na sebe vodík, C₁₋₆alkyl alebo aryl C₁₋₆alkyl; a

R⁵ je vodík, halogén, C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cykloalkyl, COC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, hydroxy, hydroxyC₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkoxy, acyl, nitro, trifluórmetyl, kyano alebo aryl;

za predpokladu že ak skupina R⁴ je (CH₂)_p-NR⁷R⁸ a A je jednoduchá väzba, potom P nie je naftyl alebo chinolinyl.

2. Sulfónamidové deriváty podľa nároku 1, v ktorých P je fenyl, tiofén, benzotiofén alebo naftyl.

3. Sulfónamidové deriváty podľa nároku 1 alebo 2, v ktorých R¹ je halogén alebo C₁₋₆alkyl voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými atómami halogénu.

4. Sulfónamidové deriváty podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, v ktorých R² je vodík.

5. Sulfónamidové deriváty podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v ktorých R⁴ je piperazínové jadro voliteľne substituované C₁₋₆alkylskupinou.

6. Sulfónamidové deriváty podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, v ktorých R⁴ je nesubstituované piperazínové jadro.

7. Sulfónamidové deriváty podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, v ktorých R⁵ je C₁₋₆alkoxyskupina.

8. Sulfónamidové deriváty podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, v ktorých R⁵ je para v porovnaní so sulfónamidovou väzbou.

9. Sulfónamidové deriváty podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8, v ktorých P-A je 5-chlór-3-metyl-benzo[2]tiofén-2-yl.

10. Sulfónamidové deriváty podľa nároku 1, ktoré sú vybrané zo skupiny:
4-bróm-N-[4-metoxi-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]-2-tiofénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]-5-(pyridín-2-yl)-2-tiofénsulfónamid,
2,5-dichlór-N-[4-metoxi-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]-3-tiofénsulfónamid,
4-bróm-5-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]-2-tiofénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metylpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,

3-bróm-5-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-2-tiofénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzilsulfónamid,
2-bróm-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
3-bróm-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
3-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-4-metil-benzénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-trans-styrénsulfónamid,
3,4-dichlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
3,5-dichlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-[2,1,3]benzotiadiazol-4-sulfónamid,
5-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-3-metil-2-benzotiofénsulfón-
amid,
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-2-metil-5-nitro-benzénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-2-trifluórmetil-benzénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-3-trifluórmetil-benzénsulfónamid,
2,5-dimetoxi-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-benzénsulfónamid,
4-fluór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
4-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
4-jód-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
4-etil-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
4-terc-butyl-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
4-izopropyl-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
4-terc-amyl-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-4-trifluórmetoxi-benzénsulfónamid,
4-n-butoxi-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-4-metilbenzénsulfónamid,
5-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-2-tiofénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-1-naftalénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-2-naftalénsulfónamid,
5-(dimetilamino)-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]-1-naftalénsulfónamid,
4-bróm-N-[7-(4-metilpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]-benzénsulfónamid,
4-metoxi-N-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,

4-n-butyl-N-[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
4-amino-N-[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
2-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
3-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
2,3,4-trichlór-N-[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
4-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]-2,5-dimetyl-benzénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]-3-metylbenzénsulfónamid,
2,5-dibróm-3,6-difluór-N-[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]-benzénsulfón-
amid,
N-[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]-2,3,5,6-tetrametyl-benzénsulfónamid,
5-chlór-2-metoxi-N-[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]-benzénsulfónamid,
3-fluór-N-[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
3,4-difluór-N-[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
4-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]-3-nitro-benzénsulfónamid,
3-chlór-N-[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]-2-metyl-benzénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]-8-chinolínsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]-4-fenylbenzénsulfónamid,
3,4-dimetoxi-N-[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
N-[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]-3,5-dimetyl-4-izoxazolsulfónamid,
4-bróm-N-[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
2,3-dichlór-N-[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]-benzénsulfónamid,
5-jód-N-[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]-2-metyl-benzénsulfónamid,
3-jód-N-[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
3-jód-N-[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]-4-metyl-benzénsulfónamid,
[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlórnaftalén-2-sulfónovej,
[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlórnaftalén-1-sulfónovej,
[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 4-chlórnaftalén-1-sulfónovej,
[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 7-chlórnaftalén-1-sulfónovej,
[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-2-metylbenzo[b]tio-
fén-3-sulfónovej,
[4-metoxi-3-(4-metylpipezazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny benzofurán-2-sulfónovej,

[4-metoxy-3-(4-methylpiperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 1-metyl-1H-indol-2-sulfónovej,
(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 5-pyridín-2-yltiofén-2-sulfónovej,
N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)-3-trifluórmethylbenzénsulfónamid,
3-jód-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,
(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 3,5-dimethylizoxazol-4-sulfónovej,
3,5-dichlór-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,
2,5-dibróm-3,6-difluór-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,
(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny naftalén-1-sulfónovej,
(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 2-bróm-5-chlórthiofén-2-sulfónovej,
2-chlór-4-fluór-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,
3-bróm-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,
3-chlór-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,
(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 5-chlórnaftalén-2-sulfónovej,
(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 4-bróm-5-chlórthiofén-2-sulfónovej,
(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 2,5-dichlórthiofén-3-sulfónovej,
4-bróm-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,
(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 5-chlór-3-methylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej,
(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 5-chlór-2-methylbenzo[b]tiofén-3-sulfónovej,
(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 1-metyl-1H-indol-2-sulfónovej,
(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny benzofurán-2-sulfónovej,
(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny naftalén-2-sulfónovej,
(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)amid kyseliny 5-chlórnaftalén-1-sulfónovej,
4-chlór-2,5-dimetyl-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,
3,4-dichlór-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,
3-chlór-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)-4-metyl-benzénsulfónamid,
2-trifluórmetyl-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,
4-jód-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,
4-terc-butyl-N-(4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)benzénsulfónamid,

[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny naftalén-1-sulfónovej,

[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny tiofén-2-sulfónovej,

[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny 5-chlórtiofén-2-sulfónovej,

[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny 5-pyridín-2-yltiofén-2-sulfónovej,

[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny 2,5-dichlórtiofén-3-sulfónovej,

[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny 4-bróm-5-chlórtiofén-2-sulfónovej,

[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny 3-bróm-5-chlórtiofén-2-sulfónovej,

4-chlór-2,5-dimetyl-N-[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]benzénsulfónamid,

[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej,

[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]amid kyseliny naftalén-2-sulfónovej,

3-bróm-N-[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]benzénsulfónamid,
3,5-dichlór-N-[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]benzénsulfónamid,

4-terc-butyl-N-[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]benzénsulfónamid,

2,5-dibróm-3,6-difluór-N-[7-(4-metylpiperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]benzénsulfónamid,

2,5-dibróm-3,6-difluór-N-(7-piperazín-1-yl-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)benzénsulfónamid,

4-chlór-2,5-dimetyl-N-(7-piperazín-1-yl)-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl]benzénsulfónamid,

[3-(4-cyklopropylmetyl-piperazín-1-yl)-4-metoxý-fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metyl benzo[b]tiofén-2-sulfónovej,

[3-(4-benzyl-piperazín-1-yl)-4-metoxý-fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metyl benzo[b]-tiofén-2-sulfónovej,

[4-hydroxy-3-(4-metyl-piperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metyl-benzo[b]-tiofén-2-sulfónovej,

[4-benzýloxy-3-(4-metyl-piperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metyl-benzo[b]-tiofén-2-sulfónovej,

[4-etoxy-3-(4-metyl-piperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej,

[4-izopropoxy-3-(4-metyl-piperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]-tiofén-2-sulfónovej,

[4-metoxý-3-(1-metylpyrolidín-3-yloxy)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]-tiofén-2-sulfónovej,

[2-bróm-5-(4-metyl-piperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny naftalén-2-sulfónovej,

[4-chlór-3-(4-metyl-piperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej,

[4-bróm-3-(4-metyl-piperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny naftalén-2-sulfónovej,

[3-(2-dimetyl-aminoetoxy)-4-jódfenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej,

[1-(2-dimetyl-aminoetyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej,

1-(5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonyl)-6-(4-metyl-piperazín-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol,

1-(5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonyl)-5-metoxý-6-(4-metyl-piperazín-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol,

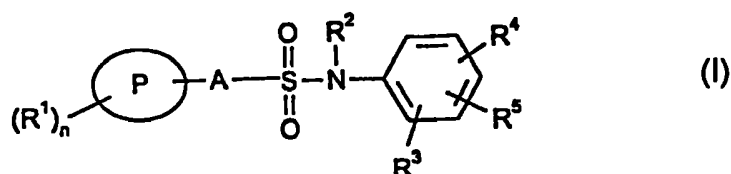
[4-metoxý-2-metyl-3-(4-metyl-piperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej,

[2-(2-hydroxyetyl)-4-metoxý-3-(4-metyl-piperazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej,

1-(5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonyl)-5-metoxý-4-(4-metylpterazín-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol hydrochlorid,
[3-metoxý-4-(4-metylpterazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej,
4-bróm-N-[4-metoxý-3-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridín-4-yl)fenyl]benzénsulfónamid,
[4-metoxý-3-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridín-4-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej,
[4-metoxý-3-(1-metylpteridín-4-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej,
[3-(4-metylpterazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny naftalén-2-sulfónovej,
2,3,4-trichlór-N-(4-metoxý-3-pterazín-1-yl-fenyl)benzénsulfónamid,
2,3-dichlór-N-(4-metoxý-3-pterazín-1-yl-fenyl)benzénsulfónamid,
3-chlór-2-metyl-N-(4-metoxý-3-pterazín-1-yl-fenyl)benzénsulfónamid,
4-chlór-N-(4-metoxý-3-pterazín-1-yl-fenyl)benzénsulfónamid,
(4-metoxý-3-pterazín-1-yl-fenyl)amid kyseliny 5-bróm-tiofén-2-sulfónovej,
2,3-dichlór-N-[4-metoxý-3-(4-metylpterazín-1-yl)fenyl]-benzénsulfónamid,
1-(5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonyl)-5-fenyl-6-pterazín-1-yl-2,3-dihydro-1H-indol,
5-chlór-1-(5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonyl)-6-pterazín-1-yl-2,3-dihydro-1H-indol,
1-(5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfonyl)-7-pterazín-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolín,
[4-metyl-3-(4-metylpterazín-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej,
[4-metoxý-3-(1-metylpyrolidín-2-ylmetoxý)fenyl]amid kyseliny (S)-5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónovej
a ich farmaceuticky prijateľné soli.

11. Sulfónamidový derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9, ktorým je (4-metoxy-3-piperazín-1-ylfenyl)amid hydrochlorid kyseliny 5-chlór-3-metylbenzo[b]-tiofén-2-sulfónovej.

12. Spôsob prípravy sulfónamidových derivátov vzorca (I)



kde

P je fenyl, naftyl, bicyklické heterocyklické jadro alebo je 5- až 7-členné heterocyklické jadro, každé obsahujúce 1 až 4 heteroatómy, ktoré môžu byť kyslík, dusík alebo síra;

A je jednoduchá väzba, C₁₋₆alkylén- alebo C₁₋₆alkenylénová skupina;

R¹ je halogén, C₁₋₆alkyl voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými atómami halogénu, C₃₋₆cykloalkyl, COC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, OCF₃, hydroxy, hydroxyC₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkoxy, acyl, nitro, amino, alkylamino alebo dialkylamino, kyano, alebo R¹ je fenyl, naftyl, bicyklické heterocyklické jadro alebo je 5- až 7-členné heterocyklické jadro, každé obsahujúce 1 až 4 heteroatómy, ktoré môžu byť kyslík, dusík alebo síra;

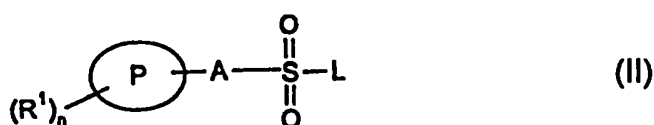
n je 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6,

R² je vodík, C₁₋₆alkyl alebo arylC₁₋₆alkyl;

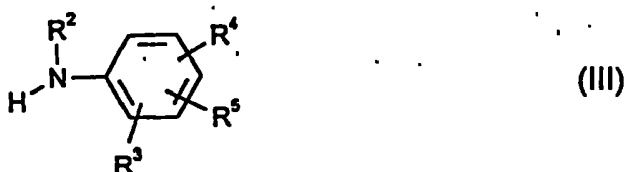
R³ je skupina R⁵, alebo spolu s R⁵ vytvára skupinu (CH₂)₂O alebo (CH₂)₃O, alebo R³ je naviazané na R² a vytvára skupinu (CH₂)₂ alebo (CH₂)₃;

R⁴ je -X(CH₂)_p-R⁶ kde X je jednoduchá väzba, CH₂, O, NH alebo N-C₁₋₆alkyl a p je 0 až 6 a R⁶ je voliteľne substituované 5- až 7-členné heterocyklické jadro obsahujúce 1 až 3 heteroatómy, ktoré môžu byť dusík, síra alebo kyslík, alebo R⁶ je NR⁷R⁸ kde R⁷ a R⁸ je nezávisle na sebe vodík, C₁₋₆alkyl alebo arylC₁₋₆alkyl; a

R^5 je vodík, halogén, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl, COC_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy, hydroxy C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy, acyl, nitro, trifluórmetyl, kyano alebo aryl,
alebo ich farmaceuticky prijateľných solí,
v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa
na zlúčeninu vzorca (II)



kde R^1 , n , P a A boli definované vo vzorci (I), alebo sú to ich chránené deriváty, a L je odštiepiteľná skupina, pôsobí zlúčeninou vzorca (III):



kde R^2 , R^3 , R^4 a R^5 boli definované vo vzorci (I) alebo sú to ich chránené deriváty, a potom sa voliteľne:

- odstrániť všetky ochranné skupiny,
- vytvorí sa farmaceuticky prijateľná soľ.

13. Farmaceutický prostriedok, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa sulfónamidový derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 11 a farmaceuticky prijateľný nosič alebo excipient.

14. Sulfónamidové deriváty podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 11 na použitie na liečbu.

15. Sulfónamidové deriváty podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 11 na použitie na liečbu, v ktorej pozitívny účinok sa uskutočňuje antagonizmom 5-HT₆ receptorov.

16. Sulfónamidové deriváty podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 11 na použitie na liečbu schizofrénie, Alzheimerovej choroby a/alebo depresie.