

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

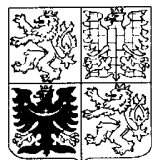
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2203-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15. 12. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 19.12.96,
17.01.97, 27.10.97

(31) Číslo prioritní přihlášky: 96/9626377, 97/9700901,
97/9722757

(33) Země priority: GB, GB, GB

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 11. 99**
(Věstník č. 11/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/07159**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/27081**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 333/34
C 07 D 333/62
C 07 D 295/12
C 07 D 409/12
C 07 D 409/14
C 07 D 417/12
C 07 D 401/12
C 07 D 413/12
C 07 D 405/12
C 07 D 403/12
A 61 K 31/495
A 61 K 31/38

(71) Přihlašovatel:

SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, GB;

(72) Původce:

Bromidge Steven Mark, Harlow, GB;

King Francis David, Harlow, GB;

Wyman Paul Adrian, Harlow, GB;

(74) Zástupce:

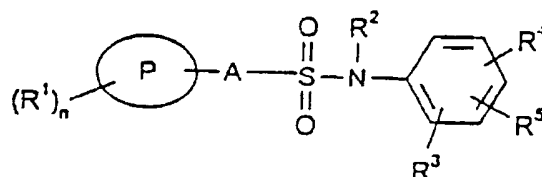
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Sulfonamidové deriváty, způsob jejich
přípravy a jejich použití v léčivých
prostředcích**

(57) Anotace:

Jsou popsány nové sulfonamidové deriváty
obecného vzorce I, vykazující působení na
centrální nervový systém, způsoby jejich pří-
pravy a jejich použití v léčivých přípravcích.



Sulfonamidové deriváty, způsob jejich přípravy a jejich použití v léčivých prostředcích

Oblast techniky

Tento vynález se týká sloučenin vykazujících farmakologickou účinnost, způsobu jejich přípravy, prostředků, které je obsahují a jejich použití při léčbě poruch centrální nervové soustavy.

Dosavadní stav techniky

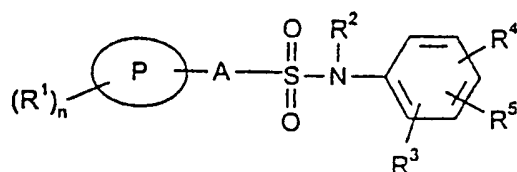
Publikace EPA 0 021 580 a EPA 0 076 072 popisují sulfonamidové deriváty a jejich antiarytmickou aktivitu. Nyní byla objevena strukturně odlišená skupina sloučenin, pro které bylo zjištěno, že vykazují působení jako antagonisté receptorů 5HT₆. Uvažuje se, že antagonisté receptorů 5HT₆ mohou mít potenciální použití při léčbě určitých poruch centrální nervové soustavy, jako je úzkost, deprese, epilepsie, obsedantní nutkavé poruchy, migréna, pro zlepšování kognitivní paměti, například při léčbě Alzheimerovy choroby, při léčbě poruch spánku, poruch výživy, jako je anorexie a bulimie, panických ataků, abstinenčních příznaků při zneužívání látek, jako je kokain, ethanol, nikotin a benzodiazepiny, při léčbě schizofrenie a též jiných poruch spojených s poraněním páteře nebo s poškozením hlavy, jako je hydrocefalus. Očekává se též použitelnost sloučeniny podle tohoto vynálezu při určitých gastrointestinálních poruchách, jako je dráždivý střevní syndrom.

Podstata vynálezu

Tento vynález tedy poskytuje ve svém prvním aspektu

27.08.99

sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl



(I)

ve které

- P je fenylová skupina, naftylová skupina, bicyklický heterocyklický kruh nebo pětičlenný až sedmičlenný heterocyklický kruh, kde každý uvažovaný heterocyklický kruh obsahuje jeden až čtyři heteroatomy zvolené z atomů kyslíku, dusíku či síry,
- A je jednoduchá vazba, C_{1-6} alkylenová skupina nebo C_{1-6} alkenylenová skupina,
- R_1 je atom halogenu, C_{1-6} alkylová skupina případně substituovaná jedním či více atomy halogenu, C_{3-6} cykloalkylová skupina, $CO(C_{1-6}$ alkylová skupina), C_{1-6} alkoxy skupina, skupina OCF_3 , hydroxylová skupina, hydroxy- $(C_{1-6}$ alkylová) skupina, hydroxy- $(C_{1-6}$ alkoxy skupina), $(C_{1-6}$ alkoxy)- $(C_{1-6}$ alkoxy skupina), C_{1-6} alkanoylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, C_{1-6} alkylaminoskupina nebo di- $(C_{1-6}$ alkylaminoskupina), kyanoskupina nebo je R^1 fenylová skupina, naftylová skupina, bicyklický heterocyklický kruh nebo je

27.08.99

pětičlenným až sedmičlenným heterocyklickým kruhem a každý heterocyklický kruh obsahuje jeden až čtyři atomy zvolené z atomů kyslíku, dusíku či síry,

- n je 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,
- R² je atom vodíku, C₁₋₆ alkylová skupina nebo aryl-(C₁₋₆ alkylová) skupina,
- R³ je skupina R⁵ nebo spolu se skupinou R⁵ vytváří skupinu (CH₂)₂O nebo (CH₂)₃O nebo se R³ spojuje s R² s vytvořením skupiny (CH₂)₂ nebo (CH₂)₃,
- R⁴ je skupina -X(CH₂)_p-R⁶, kde X je jednoduchá vazba, skupina CH₂, atom kyslíku, skupina NH nebo N-(C₁₋₆ alkylová) skupina a p je 0 až 6 a R⁶ je případně substituovaný pěti- až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující jeden až tři heteroatomy zvolené z atomů dusíku, síry či kyslíku nebo R⁶ je NR⁷R⁸, kde R⁷ a R⁸ jsou nezávisle na sobě atom vodíku, C₁₋₆ alkylová skupina nebo aryl-(C₁₋₆ alkylová) skupina a
- R⁵ je atom vodíku, atom halogenu, C₁₋₆ alkylová skupina, C₃₋₆ cykloalkylová skupina, CO-(C₁₋₆ alkylová) skupina, C₁₋₆ alkoxy skupina, hydroxylová skupina, hydroxy-(C₁₋₆ alkylová skupina), hydroxy-(C₁₋₆ alkoxy skupina), (C₁₋₆ alkoxy)-(C₁₋₆ alkoxy skupina), C₁₋₆ alkanoylová skupina, nitroskupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina nebo arylová skupina.

C₁₋₆ alkylové skupiny, ať už samotné nebo jako části jiné skupiny, mohou mít přímý či rozvětvený řetězec. Preferovanými alkylovými skupinami jsou obecně methylová skupina

a ethylová skupina. Pojem arylová skupina tak, jak se zde používá, zahrnuje případně substituovanou fenylovou a naftylovou skupinu.

Je-li P bicyklický heterocyklický kruh, zahrnují vhodné příklady benzothiofenový, chinolinový nebo isochinolinový kruh. Je-li P pětičlenný až sedmičlenný heterocyklický kruh, zahrnují vhodné příklady thionylový kruh, furylový kruh, pyrrolylový kruh, triazolylový kruh, diazolylový kruh, imidazolylový kruh, oxazolylový kruh, thiazolylový kruh, oxadiazolylový kruh, isothiazolylový kruh, isoxazolylový kruh, thiadiazolylový kruh, pyridylový kruh, pyrimidylový kruh, pyrrolidinylový kruh a pyrazinylový kruh. Heterocyklické kruhy se mohou připojovat ke zbytku molekuly vhodným atomem uhlíku nebo atomem dusíku, pokud je přítomný. Vhodné substituenty pro tyto kruhy zahrnují skupiny R^5 , jak se definují výše.

P je přednostně fenylová skupina, thiofenová skupina, benzothiofenová skupina nebo naftylová skupina.

A je přednostně jednoduchá vazba, ethylenová skupina nebo skupina $-CH=CH-$. Nejpreferovanějším případem A je jednoduchá vazba.

Je-li R^1 heterocyklická skupina, jsou vhodné příklady ty, které se uvádějí výše. Přednostně je R^1 atom halogenu nebo C_{1-6} alkylová skupina případně substituovaná jedním či více atomy halogenu, například metylová skupina nebo trifluormetylová skupina.

n je přednostně 0, 1, 2 nebo 3, zejména 1 nebo 2.

Vhodným případem R^2 je atom vodíku nebo C_{1-6} alkylová skupina. Preferovaným příkladem R^2 je atom vodíku.

Jsou-li skupiny R^3/R^5 spolu spojeny, je vhodné, aby tyto dvě skupiny byly připojené k přilehlým atomům fenylového kruhu. Přednostně je R^3 skupina R^5 , zejména atom vodíku.

Přednostně je R^4 v poloze meta vzhledem k sulfonamidové vazbě. Přednostně je X vazba, p je 0 a R^6 je případně substituovaný pětičlenný až sedmičlenný heterocyklický kruh. Tyto heterocyklické kruhy se mohou připojovat na zbytek molekuly atomem uhlíku nebo atomem dusíku, pokud je tento atom dusíku přítomný. Případné substituenty pro tyto kruhy, které mohou být přítomné na atomech uhlíku a/nebo dusíku zahrnují C_{1-6} alkylovou skupinu, zejména methylovou skupinu. Preferovanějším případem R je N-piperazinová skupina případně substituovaná C_{1-6} alkylovou skupinou, zejména nesubstituovaná piperazinová skupina.

Přednostně je R^5 C_{1-6} alkoxy skupina, nejlépe methoxy skupina. Přednostně je R^5 v poloze para vzhledem k sulfonamidové vazbě.

Preferovaným případem P-A je benzo[b]thiofen-2-ylová skupina nebo benzo[b]thiofen-3-ylová skupina případně substituovaná jednou či dvěma skupinami R^1 , zejména 5-chlor-3-methyl-benzo[2]thiofen-2-ylová skupina.

Konkrétní sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují: 4-brom-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzen-sulfonamid, N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-2-thiofensulfonamid, N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-5-(pyrid-2-yl)-2-thiofensulfonamid, 2,5-dichlor-

27.08.99

-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-3-thiofen-
sulfonamid, 4-brom-5-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpipe-
razin-1-yl)fenyl]-2-thiofensulfonamid, N-[4-methoxy-3-(4-
-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid, 3-brom-
-5-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
-2-thiofensulfonamid, N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-
-1-yl)fenyl]benzylsulfonamid, 2-brom-N-[4-methoxy-3-(4-
-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid, 3-brom-N-
-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfon-
amid, 3-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
-4-methylbenzensulfonamid, N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperaza-
zin-1-yl)fenyl]trans-styrensulfonamid, 3,4-dichlor-N-
-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfon-
amid, 3,5-dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
fenyl]benzensulfonamid, N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-
-1-yl)fenyl]-[2,1,3]benzothiadiazol-4-sulfonamid, 5-chlor-N-
-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-3-methyl-2-
-benzothiofensulfonamid, N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-
-1-yl)fenyl]-2-methyl-5-nitrobenzensulfonamid, N-[4-
-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-2-trifluorme-
thylbenzensulfonamid, N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-
-1-yl)fenyl]-3-trifluormethylbenzensulfonamid,
2,5-dimethoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-
-yl)fenyl]benzensulfonamid, 4-fluor-N-[4-metho-
xy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid,
4-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
benzensulfonamid, 4-jod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperaza-
zin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid, 4-ethyl-N-[4-methoxy-3-
-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid,
4-terc.butyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
benzensulfonamid, 4-isopropyl-N-[4-methoxy-3-(4-methyl-
piperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid, 4-terc.amyl-N-[4-
-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid,

27.08.99

N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-4-trifluor-
methoxybenzensulfonamid, 4-n-butoxy-N-[4-methoxy-3-(4-
-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid, N-
-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-4-methyl-
benzensulfonamid, 5-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperaza-
zin-1-yl)fenyl]-2-thiofensulfonamid, N-[4-methoxy-3-(4-
-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-1-naftalensulfonamid, N-
-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-2-naftalen-
sulfonamid, 5-(dimethylamino)-N-[4-methoxy-3-(4-methyl-
piperazin-1-yl)fenyl]-1-naftalensulfonamid, 4-brom-N-
-[7-(4-methoxypiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]-
benzensulfonamid, 4-methoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperaza-
zin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid, 4-n-butyl-N-[4-methoxy-3-
-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid, 4-amino-
-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfon-
amid, 2-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
benzensulfonamid, 3-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-
-1-yl)fenyl]benzensulfonamid, 2,3,4-trichlor-N-[4-methoxy-3-
-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid, 4-chlor-
-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-2,5-dimethyl-
benzensulfonamid, N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
fenyl]-3-methylbenzensulfonamid, 2,5-dibrom-3,6-difluor-N-
-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid,
N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-2,3,5,6-tetra-
methylbenzensulfonamid, 5-chlor-2-methoxy-N-[4-methoxy-3-
-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid,
3-fluor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
benzensulfonamid, 3,4-difluor-N-[4-methoxy-3-(4-methyl-
piperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid, 4-chlor-N-[4- -
methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-3-nitro-
-benzensulfonamid, 3-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpipe-
razin-1-yl)fenyl]-2-methyl-benzensulfonamid, N-[4-methoxy-
-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-8-chinolinsulfonamid, N-

27.08.99

[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-4-fenylbenzen-sulfonamid, 3,4-dimethoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid, N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-3,5-dimethyl-4-isoxazolsulfonamid, 4-brom-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzen-sulfonamid, 2,3-dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid, 5-jod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-2-methylbenzensulfonamid, 3-jod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid, 3-jod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-4-methylbenzensulfonamid, [4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlor-naftalen-2-sulfonové, [4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlornaftalen-1-sulfonové, [4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny 4-chlornaftalen-1-sulfonové, [4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny 7-chlornaftalen-1-sulfonové, [4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlor-2-methylbenzo[b]thiofen-3-sulfonové, [4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny benzofuran-2-sulfonové, [4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny 1-methyl-1H-indol-2-sulfonové, [4-methoxy-3-piperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-pyrid-2-ylthiofen-2-sulfonové, N-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-fenyl)-3-trifluormethylbenzensulfonamid, 3-jod-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)benzensulfonamid, (4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny 3,5-dimethylisoxazol-4-sulfonové, 3,5-dichlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)benzensulfonamid, 2,5-dibrom-3,6-difluor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)benzensulfonamid, (4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny naftalen-1-sulfonové, (4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)-amid kyseliny 2-brom-5-chlorthiofen-2-sulfonové,

27.08.99

2-chlor-4-fluor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)-
benzensulfonamid, 3-brom-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
fenyl)benzensulfonamid, 3-chlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-
1-ylfenyl)benzensulfonamid, (4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
fenyl)amid kyseliny 5-chlornaftalen-2-sulfonové,
(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny 4-brom-
-5-chlorthiofen-2-sulfonové, (4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
fenyl)amid kyseliny 2,5-dichlorthiofen-3-sulfonové,
4-brom-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)benzensulfonamid,
4-brom-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny
5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové, (4-methoxy- -
3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny 5-chlor-2-methylbenzo-
[b]thiofen-2-sulfonové, (4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)
amid kyseliny 1-methyl-1H-indol-2-sulfonové, (4-methoxy-3-
-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny benzofuran-2-sulfonové,
(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny naftalen-2-
-sulfonové, (4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny
5-chlornaftalen-1-sulfonové, 4-chlor-2,5-dimethyl-N-(4-
methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)benzensulfonamid, 2,4-
dichlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)benzensulfonamid,
3-chlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)-4-methyl-
-benzensulfonamid, 2-trifluormethyl-N-(4-methoxy-3-pipera-
zin-1-ylfenyl)benzensulfonamid, 4-jod-N-(4-methoxy-3-pipe-
razin-1-ylfenyl)benzensulfonamid, 4-terc.butyl-N-(4-methoxy-
-3-piperazin-1-ylfenyl)benzensulfonamid, [7-(4-methylpipe-
razin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid kyseliny nafta-
len-1-sulfonové, [7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-
benzofuran-5-yl]amid kyseliny thiofen-2-sulfonové,
[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid
kyseliny 5-chlorthiofen-2-sulfonové, [7-(4-methylpiperazin-
1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid kyseliny 5-pyrid-
-2-ylthiofen-2-sulfonové, [7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-
-dihydrobenzofuran-5-yl]amid kyseliny 2,5-dichlorthiofen-3-

27.08.99

-sulfonové, [7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid kyseliny 4-brom-5-chlorthiofen-2-sulfonové, [7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid kyseliny 3-brom-5-chlorthiofen-2-sulfonové, 4-chlor-2,5-dimethyl-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid, [7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové, [7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid kyseliny naftalen-2-sulfonové, 3-brom-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzensulfonamid, 3,5-dichlor-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzensulfonamid, 4-terc.butyl-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzensulfonamid, 2,5-dibrom-3,6-difluor-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzensulfonamid, 2,5-dibrom-3,6-difluor-N-(7-piperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzensulfonamid, 4-chlor-2,5-dimethyl-N-(7-piperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzensulfonamid, [3-(4-cyklopropylmethylpiperazin-1-yl)-4-methoxyfenyl]amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové, [3-(4-benzylpiperazin-1-yl)-4-methoxyfenyl]amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové, [4-hydroxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové, [4-benzoyloxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové, [4-ethoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové, [4-isopropoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové, [4-methoxy-3-(1-methylpyrrolidin-3-yloxy)fenyl]amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové, [2-brom-5-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny naftalen-2-sulfonové, [4-chlor-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-

fenyl]amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové, [4-brom-3-methylpiperazin-1-yl]fenyl]amid kyseliny naftalen-2-sulfonové, [3-(2-dimethylaminoethoxy)-4-jod-fenyl]amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové, [1-(2-dimethylaminoethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]amid kyseliny 2-(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové, 1-(5-chlor-3-naftylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-5-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol, 1-(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-5-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol, [4-methoxy-2-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové, [2-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové, 1-(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-5-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indolhydrochlorid, [3-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové, 4-brom-N-[4-methoxy-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)fenyl]benzensulfonamid, [4-methoxy-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové, [4-methoxy-3-(1-methylpiperidin-4-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové, [3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny naftalen-2-sulfonové a její farmaceuticky přijatelné soli.

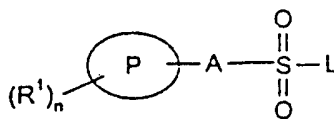
Sloučenina obecného vzorce I může vytvářet kyselé adiční soli s kyselinami, jako jsou konvenčně farmaceuticky přijatelné kyseliny, například kyselina maleinová, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina fumarová, kyselina salicylová, kyselina citronová, kyselina mléčná, kyselina mandlová, kyselina vinná a kyseli-

na methansulfonová.

Sloučenina obecného vzorce I může též vytvářet solváty, jako jsou hydráty, a vynález se též týká těchto forem. Při uvádění v tomto textu se rozumí, že termín sloučenina obecného vzorce I též zahrnuje tyto formy.

Určitá sloučenina obecného vzorce I je schopná existence ve stereoisomerních formách včetně diastereomerů a enantiomerů a tento vynález se též týká každé z těchto stereoisomerních forem a jejich směsí včetně racemických směsí. Různé stereoisomerní formy lze navzájem separovat obvyklými způsoby nebo lze kterýkoliv daný isomer obdržet stereospecifickou nebo asymetrickou syntézou. Tento vynález se též týká kterýchkoliv tautomerních forem a jejich směsí.

Tento vynález též poskytuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, který zahrnuje připojení sloučeniny obecného vzorce II



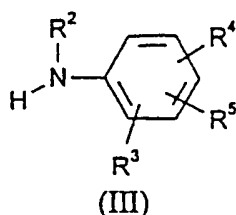
(II)

ve kterém

R^1 , n , P a A jsou podle definice u obecného vzorce I nebo

jsou chráněné deriváty sloučeniny podle tohoto vzorce
a

L je odstupující skupina,
se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

ve kterém

R^2 , R^3 , R^4 a R^5 se definují u obecného vzorce I,
nebo s chráněnými deriváty této sloučeniny a případně dále

- odstranění jakýchkoliv chránících skupin,
- vytvoření farmaceuticky přijatelné soli.

Vhodné odstupující skupiny zahrnují atom halogenu,
zejména atom chlóru. Reakce sloučenin obecných vzorců II
a III se provádějí vzájemným smísením dvou činidel, obvykle
v inertním rozpouštědle, jako je aceton. Tato reakce se může
provádět za přítomnosti báze.

Ti, kteří mají zkušenost v oboru, si uvědomí, že může
být nezbytné chránit některé skupiny. Vhodné chránící skupi-
ny a způsoby jejich připojení a odstranění jsou obvyklé
v oboru organické chemie, jako jsou případy, které popisuje

T. W. Green "Protective groups in organic synthesis" New York, Wiley (1981). Například pro piperazinovou skupinu zahrnují vhodné chránicí skupiny BOC, COCCl_3 , COCF_3 a methylovou skupinu, z nichž poslední se může odstranit zpracováním 1-chlorethylchlorformiátem podle standardních způsobů.

N-substituované piperaziny lze připravit acylací či alkylací příslušné NH-piperazinové sloučeniny podle standardního způsobu.

Sloučeniny obecných vzorců II a III jsou komerčně dostupné nebo se mohou připravit známými způsoby nebo způsoby analogickými známým způsobům.

Farmaceuticky přijatelné soli lze připravit konvenčně reakcí s příslušnou kyselinou či derivátem kyseliny.

Sloučenina obecného vzorce I a její farmaceuticky přijatelné soli vykazují aktivitu antagonistů receptorů 5HT_6 a uvažuje se, že mohou být potenciálně použitelné při léčbě určitých poruch centrálního nervového systému, jako je úzkost, deprese, epilepsie, obsedantní kompulsivní poruchy, migréna, Alzheimerova choroba (pro zlepšení kognitivní paměti), poruchy spánku (včetně poruch denního rytmu), poruchy stravování, jako je anorexie a bulimie, panické ataky, abstinenční příznaky po zneužívání drog, jako je kokain, ethanol, nikotin a benzodiazepiny, schizofrenie a též poruchy spojené s poraněním páteře nebo s poškozením hlavy, jako je hydrocephalus. Lze též očekávat použití sloučenin podle tohoto vynálezu při léčbě určitých gastrointestinálních poruch, jako je dráždivý střevní syndrom.

Tento vynález poskytuje též sloučeninu obecného vzor-

27.08.99

ce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl pro terapeutické použití, zejména při léčbě či profylaxi výše popsaných poruch.

Tento vynález dále poskytuje způsob léčby či profylaxe výše popsaných poruch u savců včetně lidí založený na podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli tomu, kdo trpí těmito poruchami.

Ve svém dalším aspektu tento vynález poskytuje použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli při výrobě léčivé látky pro léčbu či profylaxi výše popsaných poruch. Tento vynález též poskytuje farmaceutický prostředek, který zahrnuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič.

Farmaceutický prostředek podle tohoto vynálezu, který se může připravit přidáním, nejlépe při teplotě okolí a atmosférickém tlaku, se obvykle používá pro perorální, parenterální či rektální podávání a jako takový může být ve formě tablet, tobolek, perorálních kapalných přípravků, prášků, granulí, pastilek, rozpustných prášků, roztoků či suspenzí pro injekce a infuze nebo ve formě čípků. Obecně se dává přednost perorálně užívaným přípravkům.

Tablety a tobolky pro perorální podávání mohou být ve formě jednotkové dávky a mohou obsahovat konvenční pomocné látky, jako jsou pojiva, plnidla, tabletovací maziva, rozvolňovadla a přijatelná smáčedla. Tablety mohou být potahované podle způsobů dobře známých v běžné farmaceutické praxi.

Perorální kapalně přípravky mohou být například ve formě vodné či olejové suspenze, roztoku, emulze, sirupu či elixíru nebo mohou být ve formě suchého přípravku pro rozpuštění ve vodě či jiném vhodném vehikulu před použitím. Tyto kapalně přípravky mohou obsahovat konvenční aditiva, jako jsou suspenzační prostředky, emulgační prostředky, nevodná vehikula (která mohou zahrnovat jedlé oleje), konzervační prostředky a v případě požadavku konvenční příchutě či barviva.

Pro parenterální podávání se kapalně dávkové formy připraví s použitím sloučeniny podle tohoto vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelné soli a sterilního vehikula. Sloučeninu lze v závislosti na použitém vehikulu a koncentraci buď suspendovat či rozpustit ve vehikulu. Při přípravě roztoků lze sloučeninu rozpustit pro přípravu injekcí a sterilizačně filtrovat před plněním do vhodné lahvičky či ampule a zatavením. S výhodou se ve vehikulu rozpouštějí pomocné látky, jako jsou místní anestetika, konzervační prostředky a pufry. Pro zvýšení stability se může přípravek po plnění zmrazit do lahvičky a voda se může odstranit lyofilizací. Mateřské suspenze se připraví v podstatě stejným způsobem kromě toho, že se sloučenina místo rozpuštění ve vehikulu suspenduje a sterilizací nelze provést filtrací. Sloučeninu lze sterilizovat expozicí ethylenoxidu před suspendováním ve sterilním vehikulu. S výhodou se do přípravku přidává povrchově aktivní látka či smáčedlo pro usnadnění jednotné distribuce sloučeniny.

Přípravek může obsahovat od 0,1 do 99 hmotnostních procent, přednostně od 10 do 60 hmotnostních procent účinné složky v závislosti na způsobu podávání.

27.08.99

Dávka sloučeniny použitá při léčbě výše popsaných poruch se bude běžně měnit v závislosti na závažnosti poruch, hmotnosti pacienta a dalších podobných faktorech. Avšak podle obecného vodítka mohou být vhodné jednotkové dávky 0,05 až 1000 mg, vhodněji 0,05 až 20 mg, například 0,2 až 5 mg, a tyto jednotkové dávky se mohou podávat častěji než jednou denně, například 2x nebo 3x denně, takže celková denní dávka je v rozmezí zhruba 0,5 až 100 mg a tato léčba může pokračovat po řadu týdnů či měsíců.

Při podávání v souladu s tímto vynálezem se neočekávají žádné nepříjemné toxikologické účinky související se sloučeninou podle tohoto vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Následující popisy a příklady ilustrují přípravu sloučenin podle tohoto vynálezu.

Popis 1

1-(2-Methoxy-5-nitrofenyl)piperazin (D1)

5 M roztok kyseliny sírové (114 ml) se přidává v průběhu 0,3 h při teplotě 0 °C za míchání k 1-(2-methoxyfenyl)piperazinu (110 g). K ledově ochlazené míchané suspenzi se poté přidává v průběhu 1,75 h koncentrovaná kyselina sírová (560 ml) a teplota se udržuje po dobu dalších 1,5 h. Poté se po dílech přidává dusičnan draselný (71,5 g) v průběhu 1,5 h k míchané chladné viskózní směsi, která se dále ponechá stát po dobu 18 h. Roztok se vylije na led (2 kg) a pH výsledné ochlazené směsi se upraví na 12 přidávkem 40%

27.08.99

roztoku hydroxidu sodného. Olejovitá směs se extrahuje ethylacetatem (2 x 2 litry) a spojené organické extrakty se promyjí vodou (3 litry), vysuší síranem sodným, odpaří na zbytek, který se míchá s diethyletherem (700 ml) s obdržením sloučeniny podle nadpisu (D1) ve formě žluté tuhé látky o teplotě tání 84 až 87 °C (95 g, 70 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 238.

Popis 2

4-terc.Butoxykarbonyl-1-(2-methoxy-5-nitrofenyl)piperazin (D2)

K míchanému heterogennímu roztoku 1-(2-methoxy-5-nitrofenyl)piperazinu (D1) (99,2 g) v tetrahydrofuranu (1,1 litru) a vody (1,1 litru) se přidává roztok di-terc.butyl- dikarbonátu (91,3 g) v tetrahydrofuranu (300 ml) v průběhu 0,5 h. Poté se přidává po dílech uhličitan draselný (60,7 g) v průběhu 0,5 h a směs se míchá při teplotě okolí po dobu 18 h. Výsledná směs se odpaří pro odstranění organického rozpouštědla a získaná směs se extrahuje dichlormethanem (2 x 1 litr). Spojené organické fáze se promyjí vodou (1 litr), vysuší síranem sodným a odpaří na zbytek, který se míchá s diethyletherem (500 ml) a hexanem (750 ml) s obdržením sloučeniny podle nadpisu (D2) ve formě žluté tuhé látky s teplotou tání 136 až 137 °C (125 g, 89 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 338.

Popis 3

27.08.99

4-terc.Butoxykarbonyl-1-(5-amino-2-methoxyfenyl)piperazin
(D3)

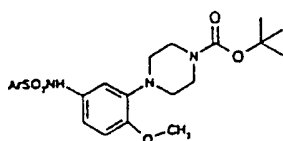
Suspenze 10% palladia na uhlíku (10 g) v roztoku 4-terc.butoxykarbonyl-1-(2-methoxy-5-nitrofenyl)piperazinu (D2) (124,5 g) v ethanolu (3,5 litru) a vodě (50 ml) se míchá s vodíkem při teplotě okolí a atmosférickém tlaku po dobu 18 h. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se odpaří s obdržením sloučeniny podle nadpisu (D3) ve formě gumovité látky (112 g, 99 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 308.

Popis 4-14

Obecná příprava N-[4-methoxy-3-(4-terc.butoxykarbonyl-1-piperaziny)fenyl]arylsulfonamidů (D4-D14)

Roztok 4-terc.butoxykarbonyl-1-(5-amino-2-methoxyfenyl)piperazinu (D3) (15,6 mmol), diisopropylethylaminu (15,6 mmol) a příslušného arylsulfonylchloridu (15,6 mmol) v dichlormethanu (100 ml) se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 h. Směs se odpaří a zbytek se dělí chromatografií na silikagelu elucí při gradientu dichlormethan/methanol s obdržením následujících čistých produktů podle nadpisu.



Hmot. spektr.
[MH^+]

27.08.99

2-Chlor-4-fluor-N-[4-methoxy-3-(4-terc.butoxy-karbonyl-1-piperazinylyl)fenyl]benzensulfonamid (D4)	*
3-Brom-N-[4-methoxy-3-(4-terc.butoxy-karbonyl-1-piperazinylyl)fenyl]benzensulfonamid (D5)	*
3-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-terc.butoxy-karbonyl-1-piperazinylyl)fenyl]benzensulfonamid (D6)	*
[4-Methoxy-3-(4-terc.butoxykarbonyl-1-piperazinylyl)-fenyl]amid kyseliny 4-brom-5-chlorthiofen-2-sulfonové (D7)	*
N-[4-Methoxy-3-(4-terc.butoxykarbonyl-1-piperazinylyl)-fenyl]amid kyseliny 2,5-dichlorthiofen-3-sulfonové (D8)	*
4-Brom-N-[4-methoxy-3-(4-terc.butoxykarbonyl-1-piperazinylyl)fenyl]benzensulfonamid (D9)	526/528
[4-Methoxy-3-(4-terc.butoxykarbonyl-1-piperazinylyl)fenyl]amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové (D10)	552/554
[4-Methoxy-3-(4-terc.butoxykarbonyl-1-piperazinylyl)fenyl]amid kyseliny 5-chlor-2-methylbenzo[b]thiofen-3-sulfonové (D11)	552/554
[4-Methoxy-3-(4-terc.butoxykarbonyl-1-piperazinylyl)fenyl]amid kyseliny benzofuran-2-sulfonové (D12)	448
[4-Methoxy-3-(4-terc.butoxykarbonyl-1-piperazinylyl)fenyl]amid kyseliny 1-methyl-1H-indol-2-sulfonové (D13)	501
[4-Methoxy-3-(4-terc.butoxykarbonyl-1-piperazinylyl)-fenyl]amid kyseliny 5-chlornaftalen-2-sulfonové (D14)	*

* Meziprodukt se používá surový bez izolace

27.08.99

[4-Methoxy-3-(4-terc.butoxykarbonyl-1-piperaziny-1-yl)-fenyl]amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové (D10)

Pyridin (60 ml) se přidává k míchanému roztoku 4-terc.butoxykarbonyl-1-(5-amino-2-methoxyfenyl)piperazinu (D3) (112 g) v dichlormethanu (1 litr) při teplotě okolí pod atmosférou argonu. K tomuto roztoku se přidává v průběhu 0,75 h roztok 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu (102,5 g) v dichlormethanu (2,1 litru) a purpurový roztok se míchá po dobu 18 h. Směs se poté promyje 1 M roztokem kyseliny chlorovodíkové (3 litry), vodou (3 litry), vysuší síranem sodným a odpaří na pěnu, která se míchá s acetonem (800 ml) a vodou (800 ml) s obdržením sloučeniny podle nadpisu (D10) ve formě kaštanově hnědé tuhé látky s teplotou tání 100 až 103 °C (194,9 g, 97 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 552/554.

Popis 15

1-(2-Methoxy-5-nitrofenyl)-4-trichloracetyl-piperazin (D15)

Roztok 5-nitro-1-(2-methoxyfenyl)piperazinu (D1) (44 g) v dichlormethanu (300 ml) se přidává k míchanému roztoku trichloracetylchloridu (32 ml) v dichlormethanu (200 ml) v průběhu 0,25 h. Po 3 h se reakční směs odpaří a zbytek se překrystaluje z chloroformu s obdržením sloučeniny podle nadpisu (D15) ve formě žluté tuhé látky (43 g, 61 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 382/384.

27.08.99

Popis 16

1-(5-Amino-2-methoxyfenyl)-4-trichloracetyl-piperazin (D16)

Roztok dihydrátu chloridu cínatého (27 g) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (60 ml) se pomalu přidává k míchané suspenzi 1-(2-methoxy-5-nitrofenyl)-4-trichloracetyl-piperazinu (D15) (15 g) v koncentrovaném roztoku kyseliny chlorovodíkové v ethanolu (1:2, 120 ml). Po 24 h se směs zfiltruje, zředí dichlormethanem (600 ml) a alkalizuje roztokem uhličitanu sodného. Vrstvy se oddělí, organická fáze se vysuší, odpaří na 1/3 objemu a okyselí 1 M etherovým roztokem kyseliny chlorovodíkové s obdržením sloučeniny podle nadpisu (D16) ve formě zelené tuhé látky (2,5 g, 15 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 352.

Popis 17

Cyklopropyl-[4-(2-methoxy-5-nitrofenyl)piperazin-1-yl]-methanon (D17)

K roztoku 1-(2-methoxy-5-nitrofenyl)piperazinu (500 mg, 2,1 mmol) v dichlormethanu (50 ml) se při 0 °C se přidává pod atmosférou argonu triethylamin (0,59 ml, 4,2 mmol) a cyklopropankarbonylchlorid (2,1 mmol). Míchání pokračuje po dobu 12 h. Reakční směs se odpaří ve vakuu a rozdělí mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a dichlormethan. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu s obdržením sloučeniny podle nadpisu (D17) s 90% výtěžkem.

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 306.

27.08.99

Popis 18

[4-(2-Methoxy-5-nitrofenyl)piperazin-1-yl]fenylmethanon
(D18)

Sloučenina podle nadpisu se připraví s 85% výtěžkem pomocí způsobu popsaného pro D17 s použitím benzoylchloridu.

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 342.

Popis 19

[4-(5-Amino-2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]cyklopropylmethanon (D19)

Roztok cyklopropyl[4-(2-methoxy-5-nitrofenyl)piperazin-1-yl]methanonu (D17) (1,8 mmol) v ethanolu se hydrogenuje nad 10% palladiem na aktivním uhlí po dobu 2 h při teplotě místnosti s obdržením sloučeniny podle nadpisu s výtěžkem 91 %.

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 276.

Popis 20

[4-(5-Amino-2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]fenylmethanon
(D20)

Sloučenina podle nadpisu se připraví s výtěžkem 95 % s použitím způsobu popsaného pro D19.

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 312.

27.08.99

Popis 21

[3-(4-Cyklopropylmethylypiperazin-1-yl)-4-methoxy]fenylamin
(D21)

K roztoku [4-(5-amino-2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-cyklopropylmetanonu (D19) (1,6 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (10 ml) se pod atmosférou argonu přidává lithium-aluminiumhydrid (240 mg, 6,4 mmol). Výsledná směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 12 h a ochladí se před ukončením reakce vodou (0,25 ml), 10% vodným roztokem hydroxidu sodného (0,25 ml) a nakonec vodou (0,75 ml). Filtrace celitem a odpaření ve vakuu poskytuje sloučeninu podle nadpisu (D21) výtěžkem 75 %.

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 262.

Popis 22

[3-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-4-methoxy]fenylamin (D22)

Sloučenina podle nadpisu se připraví s výtěžkem 76 % s použitím způsobu popsaného pro D21.

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 298.

Popis 23

1-Methylpyrrolidin-3-ylester kyseliny methansulfonové (D22)

K roztoku 1-methylpyrrolidin-3-olu (2,0 g, 20 mmol) a triethylaminu (3 ml, 22 mmol) v dichlormethanu (25 ml) se při 0 °C přidává pod atmosférou argonu methansulfonylchlorid

27.08.99

(2,4 g, 21 mmol). Míchání pokračuje při 0 °C až k teplotě místnosti po dobu 1 h před rozdělením mezi nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a dichlormethan. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu s obdržením surového mesylatu (3,6 g), který se používá přímo v dalším kroku.

Popis 24

[3-(2-methoxy-5-nitrofenoxy)-1-methyl]pyrrolidin (D24)

Roztok 2-methoxy-5-nitrofenolu (5,1 g, 30 mmol) v dimethylformamidu (10 ml) se přidává pod atmosférou argonu k hydridu sodnému (1,6 g, 66 mmol). Po 1 h se přidá roztok surového mesylatu (D23, 3,6 g, 20 mmol) v dimethylformamidu (10 ml) a reakční směs se zahřívá na teplotu 50 °C po dobu 48 h. Reakční směs se ochladí, přidá se voda a směs se odpaří ve vakuu před rozdělením mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a dichlormethan. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu s obdržením sloučeniny podle nadpisu (D24).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 253.

Popis 25

4-Methoxy-3-(1-methylpyrrolidin-3-yloxy)fenylamin (D25)

Roztok 3-(2-methoxy-5-nitrofenoxy)-1-methylpyrrolidinu (3,0 g, 0,12 mmol) v ethanolu (50 ml) se katalyticky hydrogenuje na 10% palladiu na aktivním uhlí po dobu 2 h s obdržením sloučeniny podle nadpisu D25.

27.08.99

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 223.

Popis 26

1-(4-Brom-3-nitrofenyl)-4-methylpiperazin (D26)

Roztok 1-methyl-4-(3-nitrofenyl)piperazinu (EPO533267A) (1,0 g, 4,5 mmol) v ledové kyselině octové (25 ml) se zpracuje bromem (0,23 ml, 1 ekvivalent). Reakční směs se míchá při teplotě 75 °C přes noc, poté se ochladí, zfiltruje a žlutá lepivá tuhá látka se rozdělí mezi vodný roztok uhličitanu draselného a 2% methanol v dichlormethanu. Organické fáze se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku s obdržením sloučeniny podle nadpisu (D26) ve formě viskózní oranžové olejovité kapaliny (928 mg, 68 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 300/302.

Popis 27

2-Brom-5-(4-methylpiperazin-1-yl)fenylamin (D27)

Suspenze práškového železa (1,77 g, 31,6 mmol) v nasyceném vodném roztoku chloridu amonného (140 ml) se při 100 °C zpracuje po kapkách roztokem 1-(4-brom-3-nitrofenyl)-4-methylpiperazinu (D26) (3,54 g, 11,8 mmol) v methanolu (70 ml). Směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 1 h a poté se ochladí a rozdělí mezi vodu a 3% roztok methanolu v dichlormethanu. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku s obdržením surového produktu. Ten se vyčistí chromatografií na silikagelu elucí s methanolem a dichlormethanem s obdržením

27.08.99

sloučeniny podle nadpisu (D27) ve formě bílé tuhé látky (2,18 g, 68 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 270/272.

Popis 28

2-Methoxy-6-methylfenylamin (D28)

Roztok 1-methoxy-3-methyl-2-nitrobenzenu (15,04 g, 0,09 mol) v ethanolu (250 ml) se hydrogenuje nad 10% palladiem na aktivním uhlí (4 g) při atmosférickém tlaku a teplotě místnosti po dobu 18 h. Katalyzátor se odstraní filtrací a filtrát se odpaří za sníženého tlaku s obdržením sloučeniny podle nadpisu (D28) ve formě jantarově zbarvené olejovité kapaliny, která krystalizuje stáním (11,18 g, 91 %).

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6,75-6,65 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (široký s, 2H), 2,19 (s, 3H).

Popis 29

1-(2-Methoxy-6-methylfenyl)-4-methylpiperazin (D29)

Směs 2-methoxy-6-methylfenylaminu (D28) (3,62 g, 26,4 mmol), mechlorethaminhydrochloridu (12,7 g, 66 mmol) a uhličitanu draselného (15 g) v chlorbenzenu (90 ml) se vaří pod zpětným chladičem pod atmosférou argonu po dobu 20 h. Směs se ochladí a zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku s obdržením sloučeniny podle nadpisu (D29) ve formě červené olejovité kapaliny, která pomalu krystaluje stáním (5,4 g, 93 %).

27.08.99

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 221.

Popis 30

1-(6-Methoxy-2-methyl-3-nitrofenyl)-4-methylpiperazin (D30)

Roztok 1-(2-methoxy-6-methylfenyl)-4-methylpiperazinu (D29) (6,2 g, 28 mmol) v koncentrované kyselině sírové (50 ml) se zpracuje po dílech dusičnanem draselným (3,3 g, 33 mmol) v průběhu 5 min s udržováním teploty na 25 až 30 °C. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, poté se nalije na led a zalkalizuje 40% roztokem hydroxidu sodného. Směs se extrahuje dichlormethanem a organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku s obdržením surové sloučeniny. Chromatografické vyčištění na silikagelu elucí s methanolem a dichlormethanem poskytuje sloučeninu podle nadpisu (D30) (4,56 g, 61 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 266.

Popis 31

2-[3-Methoxy-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-6-nitrofenyl]ethanol (D31)

Směs 1-(6-methoxy-2-methyl-3-nitrofenyl)-4-methylpiperazinu (D30) (360 mg, 1,36 mmol), suchého dimethylsulfoxidu (3 ml), paraformaldehydu (82 mg, 2,72 mmol) a kalium-terc.butoxidu (52 mg, 0,46 mmol) se zahřívá na 70 až 75 °C po dobu 30 h. Po ochlazení se směs rozdělí mezi vodu a ethylacetat. Organická fáze se vysuší síranem sodným, odpaří za sníženého tlaku a vyčistí chromatografií na silikagelu elucí s methanolem a dichlormethanem s obdržením slou-

27.08.99

čeniny podle nadpisu (D31) ve formě žluté tuhé látky (152 mg, 38 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ = 296.

Popis 32

2-[6-Amino-3-methoxy-2-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]ethanol (D32)

Sloučenina podle nadpisu (D32) se připraví z 2-[3-methoxy-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-6-nitrofenyl]-ethanolu (D31) (142 mg, 0,48 mmol) s použitím způsobu podle popisu 28 ve formě čiré olejovité kapaliny, která krystaluje stáním (94 mg, 74 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 266.

Popis 33

4-Methoxy-2-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenylamin (D33)

Sloučenina podle nadpisu (D33) se připraví z 1-(6-methoxy-2-methyl-3-nitrofenyl)-4-methylpiperazinu (D30) (150 mg, 0,56 mmol) s použitím způsobu podle popisu 28 ve formě hnědého prášku (78 mg, 59 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ = 236.

Popis 34

1-(2-Methoxy-4-nitrofenyl)-4-methylpiperazin (D34)

27.08.99

Směs N-methylpiperazinu (216 mg, 2,15 mmol), 2-brom-5-nitroanisolu (1 g, 4,3 mmol), uhličitanu draselného (447 mg, 3,23 mmol), bromidu měďného (86,6 mg, 0,30 mmol) v pyridinu (0,5 ml) a toluenu (2 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C přes noc. Po ochlazení se směs rozdělí mezi vodu a ether a vodná fáze se dále extrahuje ethylacetatem. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku s obdržením surového produktu. Ten se vyčistí chromatografií na silikagelu, elucí s methanolem a dichlormethanem s obdržením sloučeniny podle nadpisu (D34) ve formě žlutohnědé olejovité kapaliny (80 mg, 15 %).

Hmotnostní spektrometrie $MH^+ = 252$.

Popis 35

3-Methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)fenylamin (D35)

Sloučenina podle nadpisu (D35) se připraví z 1-(2-methoxy-4-nitrofenyl)-4-methylpiperazinu (D34) (80 mg, 0,319 mmol) s použitím způsobu podle popisu 28 (50 mg, 71 %).

Hmotnostní spektrometrie $MH^+ 222$.

Popis 36

4-(2-Methoxy-5-nitrofenyl)pyridin (D36)

Míchaná směs 2-brom-4-nitroanisolu (7,6 g, 32,7 mmol), kyseliny pyridinborité (4,07 g, 33 mmol) a práškového uhličitanu sodného (13,8 g, 5 ekvivalentů) ve směsi 1,2-dimethoxyethan:voda 1:1 (1,360 ml) se zbaví vzduchu pro-

mýváním proudem argonu po dobu 0,5 h. Přidá se tetrakis(tri-fenylfosfin)palladium (1,35 g) a směs se ochladí, rozpouštěd-la se odpaří za sníženého tlaku zhruba na poloviční objem a vodný zbytek se okyslí 5 N roztokem kyseliny chlorovodí-kové a promyje ethylacetatem. Vodná fáze se poté zalkalizuje pevným uhličitanem draselným a extrahuje ethylacetatem, organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří za snížené-ho tlaku s obdržením sloučeniny podle nadpisu (D36) ve formě bledě žluté tuhé látky (3,4 g, 45 %).

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

Popis 37

4-(2-Methoxy-5-nitrofenyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (D37)

Roztok 4-(2-methoxy-5-nitrofenyl)pyridinu (D36) (3,4 g, 14,8 mmol) v acetonu (150 ml) se zpracuje přebytkem jod-methanu (5 ml) a směs se míchá přes noc při teplotě místnos-ti. Vysrážená kvarterní sůl se odfiltruje, promyje acetonem a vysuší s obdržením zbytku 5,02 g. Ten se rozpustí ve smě-si ethanol:voda 1:1 (230 ml) a zpracuje po částech při te-plotě místnosti pod atmosférou argonu natriumborohydridem (1,23 g, 32,4 mmol). Směs se míchá po dobu 1 h při teplotě místnosti, poté se přidá uhličitan draselný (10 g) a orga-nická vrstva se oddělí od vodné fáze, která se reextrahuje ethylacetatem. Organické fáze se spojí a vysuší síranem sod-ným a odpaří za sníženého tlaku s obdržením sloučeniny podle nadpisu (D37) ve formě oranžové olejovité kapaliny, která pomalu krystaluje (3,05 g, 91 %).

27.08.99

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

Popis 38

4-Methoxy-3-(1-methylpiperidin-1-yl)fenylamin (D38)

Roztok 4-(2-methoxy-5-nitrofenyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu (D37) (1,0 g, 4 mmol) v ethanolu (50 ml) a ledové kyselině octové (5 ml) se hydrogenuje nad 10% palladiem na aktivním uhlí při teplotě 50 °C a tlaku 345 kPa (50 psi) po dobu 4 d. Katalyzátor se odfiltruje, filtrát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi vodný roztok uhličitanu draselného a dichlormethan. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku s obdržením sloučeniny podle nadpisu (D38) ve formě hnědé olejovité kapaliny, která rychle krystaluje na světle žlutý prášek (760 mg, 86 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 221.

Popis 39

4-Methoxy-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)fenylaminhydrochlorid (D39)

Roztok 4-(2-methoxy-5-nitrofenyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu (D37) (570 mg, 2 mmol) v ethanolu (35 ml) se ohřeje na 60 °C a zpracuje se po kapkách roztokem chloridu cínatého (2 g) v koncentrované kyselině chlorovodí-

27.08.99

kové (4 ml). Směs se zahřívá po dobu dalších 2 h po přidání a ponechá se ochladit. Sraženina se odfiltruje a promyje ethanolem s obdržením sloučeniny podle nadpisu (D39) ve formě bledě žlutého prášku (580 mg, 99 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 219.

Obecná příprava hydrochloridů
aryl-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl)benzensulfonamidů na
pevné fázi

Popis 40

Příprava 1-(2-methoxy-5-nitrofenyl)piperazin-4-ylu vázaného
na Merrifieldovu pryskyřici

Roztok 1-(2-methoxy-5-nitrofenyl)piperazinu (9,7 g) v N-methylpyrrolidin-2-onu (NMP) (150 ml) se zahřívá s chlormethylpolystyren-divinylbenzenovou pryskyřicí (Merrifield, 150 až 300 mesh - 0,04 až 0,1 mm) při teplotě 60 °C po dobu 24 h pod atmosférou argonu. Pryskyřice se poté zfiltruje, promyje (gradient N-methylpyrrolidin-2-on, dichlormethan/methanol) a vysuší s obdržením sloučeniny podle nadpisu (6,9 g), která se používá přímo podle popisu 41.

Popis 41

Příprava 1-(5-amino-2-methoxyfenyl)piperazin-4-ylu vázaného
na Merrifieldovu pryskyřici

Roztok dihydrátu chloridu cínatého (9 g) v N,N-dimethylformamidu (DMF) (120 ml) se míchá po dobu 72 h při teplotě místnosti pod atmosférou argonu s pryskyřicí z popisu 40

27.08.99

(6,9 g). Pryskyřice se filtruje, promyje (gradient dimethylformamid, dichlormethan[methanol]) a vysuší s obdržením sloučeniny podle nadpisu (6,6 g), která se použije přímo podle popisu 42.

Popis 42

Obecná příprava aryl-N-(4-methoxy-3-(4-polymerylpiperazin-1-yl)benzensulfonamidů vázaných na Merrifieldovu pryskyřici

Roztok arylsulfonylchloridu (0,4 mmol) a diisopropylethylaminu (1 mmol) v dichlormethanu (3 ml) se třepe po dobu 24 h při teplotě místnosti s pryskyřicí (0,1 mmol) z popisu 41. Pryskyřice se poté odfiltruje, promyje (gradient dichlormethan, dichlormethan/methanol, methanol) s obdržením sloučeniny podle nadpisu, která se používá přímo v příkladech 133 až 137.

Popis 43

(S)-1-Methyl-2-(2-methoxy-5-nitrofenoxy)pyrrolidin (D43)

Roztok 2-methoxy-5-nitrofenolu (5,58 g, 0,033 mmol), (S)-1-methyl-2-hydroxymethylpyrrolidinu (3,45 g, 0,03 mol) a trifenylfosfinu (8,65 g, 0,033 mol) v suchém tetrahydrofuranu (80 ml) se ochladí na teplotu 5 °C a zpracuje DEAD (5,2 ml, 0,033 mol) v průběhu 15 min. Reakční směs se ponechá stát při teplotě místnosti po dobu 16 h, poté se odpaří ve vakuu a rozdělí mezi 5% vodný roztok hydroxidu sodného a diethylether. Organická fáze se oddělí a extrahuje 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vodný extrakt se promyje diethyletherem, zalkalizuje 40% vodným roztokem hy-

27.08.99

droxidu sodného a extrahuje diethyletherem. Organické extrakty se promyjí vodou, vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu s obdržením sloučeniny podle nadpisu (D43) (6,79 g, 85 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 267.

Popis 44

(S)-1-Methyl-2-(2-methoxy-5-aminofenoxy)pyrrolidin (D44)

Roztok (S)-1-methyl-2-(2-methoxy-5-nitrofenoxy)-pyrrolidinu (D43) (6,79 g, 0,0255 mol) v ethanolu (200 ml) se hydrogenuje za přítomnosti 5% palladiového katalyzátoru na uhlíku (přidá se 0,5 g jako vodná suspenze) za atmosférického tlaku a při teplotě místnosti po dobu 16 h. Katalyzátor se odstraní filtrací filtrem kieselguhr a filtrát se odpaří ve vakuu s obdržením sloučeniny podle nadpisu (D44) (5,64 g, 93 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 237.

Příklad 1

N-[4-Methoxy-3-(4-methyl-1-piperazinyl)fenyl]thiofen-2-yl-sulfonamid

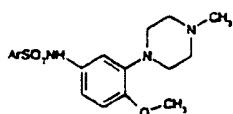
Roztok thiofen-2-sulfonylchloridu (82 mg, 0,45 mmol) v acetonu (2 ml) se přidá k roztoku 4-methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)anilinu (100 mg, 0,45 mmol) v acetonu (2 ml) a směs se ponechá stát přes noc při teplotě místnosti. Výsledná krystalická tuhá látka se odfiltruje a promyje acetonem a poté diethyletherem s obdržením sloučeniny podle nad-

27.08.99

pisu ve formě hydrochloridu (153 mg, 84 %).

Hmotnostní spektrometrie $m/z = 368$.

Následující sloučeniny se připraví podobným způsobem.



Hmot.
spektr.
[MH⁺]

4-Brom-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid (E2)	441
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-2-thiofensulfonamid (E3)	368
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-5-(pyrid-2-yl)-2-thiofensulfonamid (E4)	445
2,5-Dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-3-thiofensulfonamid (E5)	436/438
4-Brom-5-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-2-thiofensulfonamid (E6)	482
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-benzensulfonamid (E7)	362
3-Brom-5-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-2-thiofensulfonamid (E8)	480/482
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-	

05.09.99

benzylsulfonamid (E9)	376
2-Brom-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)- fenyl]benzensulfonamid (E10)	440/442
3-Brom-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)- fenyl]benzensulfonamid (E11)	440/442
3-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)- fenyl]-4-methylbenzensulfonamid (E12)	410
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]- -transstyrensulfonamid (E13)	388
3,4-Dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin- -1-yl)fenyl]benzensulfonamid (E14)	430
3,5-Dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin- -1-yl)fenyl]benzensulfonamid (E15)	430/432
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]- -[2,1,3]benzothiadiazol-4-sulfonamid (E16)	420
5-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)- fenyl]-3-methyl-2-benzothiofensulfonamid (E17)	466
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-1- -naftalensulfonamid (E33)	412
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]- -2-methyl-5-nitrobenzensulfonamid (E18)	421
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-	

27.08.99

-2-trifluormethylbenzensulfonamid (E19)	430
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-3-trifluormethylbenzensulfonamid (E20)	430
2,5-Dimethoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid (E21)	422
4-Fluor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid (E22)	380
4-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid (E23)	396
4-Jod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid (E24)	488
4-Ethyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid (E25)	390
4-terc. Butyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid (E26)	418
4-Isopropyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid (E27)	404
4-terc. Amyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid (E28)	432
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-4-trifluormethoxybenzensulfonamid (E29)	446
4-n-Butoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-	

27.08.99

-1-yl)fenyl]benzensulfonamid (E30)	434
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]- -4-methylbenzensulfonamid (E31)	376
5-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)- fenyl]-2-thiofensulfonamid (E32)	402
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-2- -naftalensulfonamid (E34)	412
5-(Dimethylamino)-N-[4-methoxy-3-(4-methyl- piperazin-1-yl)fenyl]-1-naftalensulfonamid (E35)	455
4-Brom-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro- benzofuran-5-yl]benzensulfonamid (E36)	452/454
4-Methoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)- fenyl]benzensulfonamid (E37)	392
4-n-Butyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)- fenyl]benzensulfonamid (E38)	418
4-Amino-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)- fenyl]benzensulfonamid (E39)	377
2-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)- fenyl]benzensulfonamid (E40)	396
3-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)- fenyl]benzensulfonamid (E41)	396
2,3,4-Trichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-	

27.08.99

-1-yl)fenyl]benzensulfonamid (E42)	464/466
4-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)- fenyl]-2,5-dimethylbenzensulfonamid (E43)	424
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-3- -methylbenzensulfonamid (E44)	376
2,5-Dibrom-3,6-difluor-N-[4-methoxy-3-(4-methyl- piperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid (E45)	556
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]- -2,3,5,6-tetramethylbenzensulfonamid (E46)	418
5-Chlor-2-methoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methyl- piperazin-1-yl)fenyl]benzensulfonamid (E47)	426
3-Fluor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1- -yl)fenyl]benzensulfonamid (E48)	380
3,4-Difluor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin- -1-yl)fenyl]benzensulfonamid (E49)	398
4-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)- fenyl]-3-nitrobenzensulfonamid (E50)	441
3-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)- fenyl]-2-methylbenzensulfonamid (E51)	410
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-8- -chinolinsulfonamid (E52)	413

27.08.99

N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]- -4-fenylbenzensulfonamid (E53)	438
3,4-Dimethoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin- -1-yl)fenyl]benzensulfonamid (E54)	374
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]- 3,5-dimethyl-4-isoxazolsulfonamid (E55)	381
4-Brom-N-[4-methoxy-3-(4-ethylpiperazin-1-yl)- fenyl]benzensulfonamid (E56)	454/456
2,3-Dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin- -1-yl)fenyl]benzensulfonamid (E57)	430
5-Jod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)- fenyl]-2-methylbenzensulfonamid (E58)	502
3-Jod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)- fenyl]benzensulfonamid (E59)	488
3-Jod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)- fenyl]-4-methylbenzensulfonamid (E60)	502
[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlornaftalen-2-sulfonové (E61)	446
[4-Methoxy-3-(4-methylpyperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlornaftalen-1-sulfonové (E62)	446
[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny 4-chlornaftalen-1-sulfonové (E63)	446

27.08.99

[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny 7-chlornaftalen-1-sulfonové (E64)	446
[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlor-2-methylbenzo[b]thiofen-3- -sulfonové (E65)	466
[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny benzofuran-2-sulfonové (E66)	402
[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny 1-methyl-1H-indol-2-sulfonové	415
2,3-Dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1- -yl)fenyl]benzensulfonamid (E138)	430/432
Příprava aryl-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl)benzen- sulfonamidů	

Tyto sloučeniny se připraví jedním ze tří obecných způsobů, jak se popisuje níže.

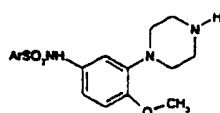
Obecný způsob 1

Příklady 68 až 75 se provedou následujícím obecným způsobem přípravou z odpovídajících N-methylpiperazinových analogů:

Roztok 1-chlorethylchlorformiatu (1,7 mmol) a příslušného N-[4-methoxy-3-(4-methyl-1-piperazinyl)fenyl]-arylsulfonamidu (0,34 mmol) v 1,2-dichlorethanu (4 ml) se vaří pod zpětným chladičem po dobu 0,75 h, ochladí se, zředí se diisopropylethylaminem (1,7 mmol) a vaří se pod zpětným

27.08.99

chladičem po dobu dalších 2,5 h. Roztok se odpaří na zbytek, který se znovu rozpustí v methanolu, vaří se pod zpětným chladičem po dobu 1 h a poté se míchá při teplotě místnosti po dobu 24 h. Směs se odpaří a zbytek se rozdělí mezi ethylacetat a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se vysuší, odpaří na zbytek a vyčistí sloupcovou chromatografií na silikagelu s použitím gradientu rozpouštědel methanol/dichlormethan. Hydrochlorid produktu se připraví rozpouštěním čisté látky z chromatografie ve směsi aceton/dichlormethan a okyselením etherickým roztokem kyseliny chlorovodíkové.



Hmot.
spektr.
[MH⁺]

(4-Methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny 5-pyrid-2-ylthiofen-2-sulfonové (E68)	431
N-(4-Methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)-3-trifluor- methylbenzensulfonamid (E69)	416
3-Jod-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)benzen- sulfonamid (E70)	474
(4-Methoxy-3-piperazin-2-ylfenyl)amid kyseliny 3,5-dimethylisoxazol-4-sulfonové (E71)	367
3,5-Dichlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl- fenyl)benzensulfonamid (E72)	416/418
2,5-Dibrom-3,6-difluor-N-(4-methoxy-3-piperazin- -1-ylfenyl)benzensulfonamid (E73)	542

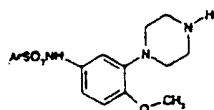
(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny
naftalen-1-sulfonové (E74) 398

(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny
2-brom-5-chlorthiofen-2-sulfonové 466/468

Obecná metoda 2

Příklady 76 až 86 se provedou následujícím obecným způsobem,
přípravou z příslušného derivátu N-Boc (D4-D14).

Míchaný roztok příslušného derivátu N-Boc (D4 až
D14) (10,3 mmol) v methanolu (100 ml) a 1 M etherovém rozto-
ku kyseliny chlorovodíkové (51,6 ml) se zahřívá na teplotu
60 °C po dobu 1,5 h. Směs se poté odpaří a zbytek se míchá
s acetonem s obdržením následujících sloučenin podle nadpisu
ve formě hydrochloridů.



Hmot.
spektr.
[MH⁺]

2-Chlor-4-fluor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-
fenyl)benzensulfonamid (E76) 400/402

3-Brom-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)-
benzensulfonamid (E77) 426/428

3-Chlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)-
benzensulfonamid (E78) 382/384

(4-Methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny

5-chlornaftalen-2-sulfonové (E79)	432/434
(4-Methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny 4-brom-5-chlorthiofen-2-sulfonové (E80)	466/468
(4-Methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny 2,5-dichlorthiofen-3-sulfonové (E81)	422/424
4-Brom-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)- benzensulfonamid (E82)	426
(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové	452
(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny 5-chlor-2-methylbenzo[b]thiofen-3-sulfonové (E84)	452
(4-Methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny 1-methyl-1H-indol-2-sulfonové	401
(4-Methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny benzofuran-2-sulfonové (E86)	388

Příklad 83

(4-Methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny
5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové (E83)

Mícháná suspenze (4-methoxy-3-(4-terc.butoxykar-
bonylpiperazin-1-yl)fenylamidu kyseliny 5-chlor-3-methyl-
benzo[b]thiofen-2-sulfonové (D10) (193 g) v tetrahydrofuranu
(820 ml) a koncentrované kyselině chlorovodíkové (180 ml) se

vaří pod zpětným chladičem po dobu 1,75 h a poté se obdrží roztok. Tento roztok se odpaří a zbytek se rozpustí v horkém ethanolu (600 ml). Při ochlazení se vysráží tuhá látka, která se zfiltruje a překrystaluje (ethanol/voda 1:1) s obdržením sloučeniny podle nadpisu (E83) ve formě bílé tuhé látky s teplotou tání 276 až 280 °C (s rozkladem) (142 g, 83 %).

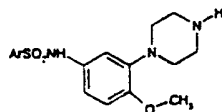
NMR: δ_H (250 MHz, D6-dmso) 2,29 (3H, s), 2,90 (4H, široký s), 3,01 (4H, široký s), 3,55 (3H, s), 6,54-6,71 (3H, m), 7,42 (1H, d, J 8,8 Hz), 7,85 (1H, s), 7,93 (1H, d, J 8,8 Hz), 9,03 (2H, široký s), 10,3 (1H, široký s).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 452.

Obecný způsob 3

Příklady 87 až 94 se provedou následujícím způsobem.

Roztok příslušného arylsulfonylchloridu (0,47 mmol) a anilinu z D16 (0,47 mmol) v dichlormethanu (4 ml) a pyridinu (2,4 mmol) se míchá po dobu 18 h při teplotě místnosti. Směs se promyje 1 M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a poté vodou. Vrstvy se oddělí a k organické vrstvě se přidá 4,4 M vodný roztok hydroxidu draselného (1,4 mmol) za energického míchání po dobu 18 h. K heterogenní směsi se poté přidá stejný objem 10% fosfátového pufru. Vrstvy se opět oddělí a organická vrstva se vysuší a zředí 1 M etherovým roztokem kyseliny chlorovodíkové s obdržením hydrochloridů následujících sloučenin ve formě sraženiny.



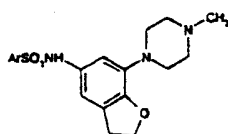
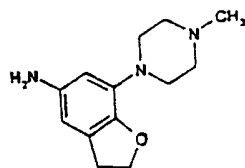
Hmot.
spektr.
[MH^+]

(4-Methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny naftalen-2-sulfonové (E87)	398
(4-Methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny 5-chlornaftalen-1-sulfonové	432/434
4-Chlor-2,5-dimethyl-N-(4-methoxy-3-piperazin- -1-ylfenyl)benzensulfonamid (E89)	410/412
3,4-Dichlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl- fenyl)benzensulfonamid (E90)	416/418
3-Chlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)-4- -methylbenzensulfonamid (E91)	396/398
2-Trifluormethyl-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl- fenyl)benzensulfonamid (E92)	416
4-Jod-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)- benzensulfonamid (E93)	474
4-terc. Butyl-N-(4-methoxy-3-piperazin-1- -ylfenyl)benzensulfonamid (E94)	404

Příklad 95 až 108

Níže znázorněný dihydrobenzofuranový derivát se připraví podle dřívějšího popisu v publikaci WO 95/11243 (Glaxo) a spojí se s příslušnými arylsulfonylchloridy způsobem popsáním v příkladu 1 s obdržáním následujících sloučenin

27.08.99



Hmot.
spektr.
[MH⁺]

[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzo- furan-5-yl]amid kyseliny naftalen-1-sulfonové (E95)	424
[7-(4-methylenpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzo- furan-5-yl]amid kyseliny thiofen-2-sulfonové (E96)	380
[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzo- furan-5-yl]amid kyseliny 5-chlorthiofen-2-sulfonové (E97)	414/416
[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran- -5-yl]amid kyseliny 5-pyrid-2-ylthiofen-2-sulfonové (E98)	457
[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran- -5-yl]amid kyseliny 2,5-dichlorthiofen-3-sulfonové (E99)	448/450
[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran- -5-yl]amid kyseliny 4-brom-5-chlorthiofen-2-sulfonové	

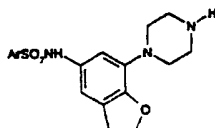
27.08.99

(E100)	492/494
[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid kyseliny 3-brom-5-chlorthiofen-2-sulfonové (E101)	492/494
4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzensulfonamid (E102)	436
[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové (E103)	478
[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid kyseliny naftalen-2-sulfonové (E104)	424
3-Brom-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzensulfonamid (E105)	452/454
3,5-Dichlor-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzensulfonamid (E106)	442/444
4-terc. Butyl-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzensulfonamid (E107)	430
2,5-Dibrom-3,6-difluor-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzensulfonamid (E108)	568

Příklady 109 až 110

27.08.99

Následující sloučeniny se připraví z odpovídajících N-methylových analogů obecným způsobem popsaným pro příklady 68 až 75.



Hmot.
spektr.
[MH⁺]

2,5-Dibrom-3,6-difluor-N-(7-piperazin-1-yl-
-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzensulfonamid
(E109)

554

4-Chlor-2,5-dimethyl-N-(7-piperazin-1-yl-2,3-
-dihydrobenzofuran-5-yl)benzensulfonamid
(E110)

422

Příklad 111

[3-(4-cyklopropylmethylpiperazin-1-yl)-4-methoxyfenylamid
kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové (E111)

K roztoku 3-(4-benzylpiperazin-1-yl)-4-methoxyfenylaminu (D22) (1 mmol) v acetonu (5 ml) se přidá 5-chlor-3-methylbenzothiofen-2-sulfonylchlorid (1 mmol). Míchání pokračuje při teplotě místnosti po dobu 14 h. Hydrochloridová sůl sulfonamidu se odděluje filtrací, trituruje diethyletherem a suší ve vakuu s výtěžkem 42 %.

Hmot. spektrometrie MH⁺ 506/508.

Příklad 112

27.08.99

[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)-4-methoxyfenylamid] kyseliny
5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové (E112)

Sloučenina podle nadpisu se připraví s výtěžkem 32 %
s použitím způsobu popsaného pro E111.

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 542/544

Příklad 113

[4-Hydroxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny
5-chlor-3-methyl-benzo[b]thiofen-2-sulfonové (E113)

K suspenzi komplexu bromidu boritého a dimethylsulfi-
du (620 mg, 2 mmol) v 1,2-dichlorethanu (30 ml) se přidává
pod atmosférou argonu [4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-
-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-
-sulfonové (E17) (0,2 mmol). Reakční směs se vaří pod zpět-
ným chladičem po dobu 12 h, ochladí se, přidá se voda (20
ml) a směs se rozdělí mezi nasycený vodný roztok hydrogen-
uhličitanu sodného a dichlormethan. Organická fáze se vysuší
síranem sodným a odpaří ve vakuu. Zbytek se vyčistí chroma-
tografií na silikagelu s obdržením sloučeniny podle nadpisu
(E113).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 452/454

Obecný způsob přípravy sloučenin příkladů 114 až 116

Roztok [4-hydroxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
amidu kyseliny 5-chlor-3-methyl-benzo[b]thiofen-2-sulfonové
(E113) (100 mg, 0,22 mmol) a 18-Crown-6 (58 mg, 0,22 mmol)

27.08.99

v dimethylformamidu (0,5 ml) se přidává k hydridu draselnému (35% disperze v minerálním oleji, 50 mg, 0,44 mmol) při teplotě místnosti pod atmosférou argonu. Po 10 min se přidá roztok alkylačního činidla (0,22 mmol) v dimethylformamidu (0,3 ml) a míchání pokračuje po dobu 12 h. Do reakční směsi se přidá voda a poté se směs odpaří ve vakuu před rozdělením mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a dichlormethan. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu s obdržením následujících alkylovaných konečných sloučenin.

Příklad 114

[4-Benzyloxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny
5-chlor-3-methyl-benzo[b]thiofen-2-sulfonové E114)

Připraví se s 22% výtěžkem s použitím benzylbromidu.

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 542/544.

Příklad 115

[4-Ethoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny
5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové

Připraví se s 28% výtěžkem způsobem popsaným výše s použitím ethyljodidu.

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 480/482.

Příklad 116

27.08.99

[4-Isopropoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny
5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové

Připraví se s 20% výtěžkem způsobem popsaným výše s
použitím 2-jodpropanu.

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 494/496.

Příklad 117

[4-Methoxy-3-(1-methylpyrrolidin-3-yloxy)fenyl]amid kyseliny
5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví s 48% výtěžkem z
D25 a 5-chlor-3-methylbenzothiofen-2-sulfonylchloridu, jak
se popisuje pro E111.

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 467/469.

Příklad 118

[2-Brom-5-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny
naftalen-2-sulfonové (E118)

Sloučenina podle nadpisu (E118) se připraví z
naftalen-2-sulfonylchloridu (100 mg, 0,44 mmol) a
2-brom-5-(4-methylpiperazin-1-yl)fenylaminu (D27) (120 mg,
0,44 mmol) způsobem popsaným v příkladu 1 (85 mg, 35 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 460/462.

Příklad 119

27.08.99

[4-Chlor-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny
5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu (E119) se připraví z
4-chlor-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzenaminu (EP 0533267A,
meziprodukt 42) (50 mg, 0,22 mmol) a 5-chlor-3-methyl-
benzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu (62 mg, 0,22 mmol) způso-
bem popsaným v příkladu 1 (49 mg, 44 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 470/472.

Příklad 120

[4-Brom-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny
naftalen-2-sulfonové (E120)

Sloučenina podle nadpisu (E120) se připraví z
4-brom-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzenaminu (EP 0533267A,
meziprodukt 61) (600 mg, 2,23 mmol) a naftalen-2-sulfonyl-
chloridu (504 mg, 2,23 mmol) způsobem popsaným v příkladu
1 (939 mg, 92 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 460/462.

Příklad 121

[3-(2-dimethylaminoethoxy)-4-jodfenyl]amid kyseliny
5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové (E121)

Sloučenina podle nadpisu se připraví z
3-(2-dimethylaminoethoxy)-4-jodanilinu (W095/15954, popis
50) (109 mg, 0,36 mmol) a 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-
2-sulfonylchloridu (100 mg, 0,36 mmol) způsobem popsaným

27.08.99

v příkladu 1 (70 mg, 36 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 551/553.

Příklad 122

[1-(2-dimethylaminoethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]amid
kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové (E122)

Sloučenina podle nadpisu (E122) se připraví z
1-(2-dimethylaminoethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylaminu
(W095/32967, popis 4) (100 mg, 0,49 mmol) a 5-chlor-3-
-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu (137 mg, 0,49
mmol) způsobem popsáným v příkladu 1 (40 g, 18 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 450/452.

Příklad 123

1-(5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-(4-
-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol (E123)

Sloučenina podle nadpisu (E123) se připraví
z 6-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indolu (připra-
veného z 3-nitroanilinu, způsobem popsáným v publikaci
W095/06637, meziprodukt 3) (39 mg, 0,18 mmol) a 5-chlor-
-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu (50 mg, 0,18
mmol) s použitím způsobu popsaného v příkladu 1 (75 mg, 84
%).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 462/464.

Příklad 124

27.08.99

1-(5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-5-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol (E124)

Sloučenina podle nadpisu (E124) se připraví z 5-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indolu (WO95/06637, meziprodukt 3) (99 mg, 0,4 mmol) a 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu (113 mg, 0,4 mmol) s použitím způsobu popsaného v příkladu 1 (194 mg, 92 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 492/494.

Příklad 125

[4-Methoxy-2-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové (E125)

Sloučenina podle nadpisu (E125) se připraví z 4-methoxy-2-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenylaminu (D33) (58 mg, 0,247 mmol) a 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu (70 mg, 0,247 mmol) způsobem popsaným v příkladu 1 (103 mg, 81 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 480/482.

Příklad 126

[2-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-fenyl]amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové (E126)

Sloučenina podle nadpisu (E126) se připraví z

27.08.99

2-[6-amino-3-methoxy-2-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-ethanolu (D32) (74 mg, 0,28 mmol) a 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu (78 mg, 0,28 mmol) způsobem popsaným v příkladu 1 (18 mg, 13 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 510.

Příklad 127

1-(5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-5-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indolhydrochlorid (E127)

Směs [2-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amidu kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové (E126) (218 mg, 0,25 mmol) a triethylfosfinu (183 mg, 0,375 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (5 ml) se zpracuje pod atmosférou argonu roztokem diethylazodikarboxylatu (110 mg, 0,375 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (5 ml). Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi zředěnou kyselinu chlorovodíkovou a ethylacetat. Kyselá vrstva se zalkalizuje 40% roztokem hydroxidu sodného a reextrahuje ethylacetatem. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku s obdržením surového produktu, který se čistí chromatografií na silikagelu elucí s methanolem a dichlormethanem a obdrží se hydrochlorid (52 mg, 23 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 492/494.

Příklad 128

27.08.99

[3-Methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny
5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové (E128)

Roztok 3-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)fenylaminu (D35) (50 mg, 0,23 mmol) a 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu (64 mg, 0,23 mmol) v dichlormethanu (2 ml) se ponechá stát přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí dichlormethanem a promyje vodným roztokem uhličitanu draselného, který se reextrahuje dalším dichlormethanem. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku s obdržením surového produktu, který se vyčistí chromatografií na silikagelu elucí s methanolem a dichlormethanem. Ta poskytne sloučeninu podle nadpisu (E128) ve formě bělavé tuhé látky (36 mg, 34 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 466.

Příklad 129

4-Brom-N-[4-methoxy-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yl)fenyl]benzensulfonamid (E129)

Sloučenina podle nadpisu (E129) se připraví z 4-methoxy-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yl)fenylaminu (volná báze D39) (107 mg, 0,49 mmol) a 4-brombenzensulfonylchloridu (125 mg, 0,49 mmol) způsobem popsaným v příkladu 1 (179 mg, 77 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 437/439.

Příklad 130

[4-Methoxy-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yl)fenyl]-

27.08.99

amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové (E130)

Sloučenina podle nadpisu (E130) se připraví z 4-methoxy-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yl)fenylaminu (voná báze D39) (100 mg, 0,46 mmol) a 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu (129 mg, 0,46 mmol) s použitím způsobu popsaném v příkladu 1 (177 mg, 77 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 463/465.

Příklad 131

[4-Methoxy-3-(1-methylpiperidin-4-yl)fenyl]amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové (E131)

Sloučenina podle nadpisu (E131) se připraví z 4-methoxy-3-(1-methyl-1-methylpiperidin-1-yl)fenylamidu (D38) (150 mg, 0,68 mmol) a 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu (192 mg, 0,68 mmol) s použitím způsobu popsaného v příkladu 1 (108 mg, 32 %).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 465/467.

Příklad 132

[3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny naftalen-2-sulfonové (E132)

Sloučenina podle nadpisu (E132) se připraví z 3,4-methylpiperazin-1-yl)benzenaminu a naftalen-2-sulfonylchloridu způsobem popsaného v příkladu 1.

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 382.

Příprava aryl-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl)benzensulfonamidhydrochloridů na pevné fázi (Příklady 133 až 137)

Pryskyřice z popisu 42 se míchá po dobu 24 h při teplotě místnosti s roztokem 1-chlorethylchlorformiatu (1,1 mmol) v dichlormethanu (2 ml) a poté se zfiltruje a promyje dichlormethanem. Filtrát se odpaří, zbytek se znovu rozpustí v methanolu (3 ml) a roztok se vaří pod zpětným chladičem po dobu 5 h. Poté se roztok odpaří s obdržením sloučeniny podle nadpisu.

Následující sloučeniny se připraví podle popisu výše.

sloučenina	Hmot. spektr. MH^+
2,3,4-Trichlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-fenyl)benzensulfonamid (E135)	450/452
2,3-Dichlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)-benzensulfonamid (E134)	416/418
3-Chlor-2-methyl-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-fenyl)benzensulfonamid (E135)	396/398
4-Chlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)-benzensulfonamid (E136)	382/384
(4-Methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny	

5-brom-thiofen-2-sulfonové (E137)

432/434

Příklad 138

2,3-Dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-benzensulfonamid (E138) se připraví podle obecného způsobu příkladu 1.

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 430/432.

Příklady 139 až 141

Následující sloučeniny se připraví způsobem analogickým příkladům 68 až 75

	Hmot. spektr. (MH^+)
1-(5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)- -5-fenyl-6-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-1H-indol (E139)	524/526
5-Chlor-1-(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen- -2-sulfonyl)-6-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-1H-indol (E140)	482/484
1-(5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-7- -piperazinyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (E141)	462/464

27.08.99

Příklad 142

[4-Methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny
5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu (E142) se připraví z
5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu a
4-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzenaminu podle způsobu
příkladu 1.

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 448/450.

Příklad 143

[4-Methoxy-3-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethoxy)fenyl]amid
kyseliny (S)-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové
(E143)

Roztok (S)-1-methyl-2-(2-methoxy-5-aminofenoxy)-
pyrrolidinu (D44) (0,22 g, $9,3 \times 10^{-4}$ mol) v DCM (10 ml)
obsahující diisopropylethylamin (0,162 ml, $9,3 \times 10^{-4}$ mol)
se zpracuje po částech 5-chlor-3-methylbenzen-2-sulfonyl-
chloridem (0,262, $9,3 \times 10^{-4}$ mol). Míchá se při teplotě
místnosti po dobu 18 h, poté se odpaří ve vakuu a zbytek se
vyčistí sloupcovou chromatografií na sloupci gelu Sep-Pak
Silica elucí 2% směsí methanol/DCM s obdržením sloučeniny
podle nadpisu ve formě čiré bezbarvé gumovité látky (0,14 g,
31 %). Ta se převede na hydrochlorid kyselinou chlorovodíko-
vou v diethyletheru (0,31 ml 1,0 M roztoku) s triturací po-
skytující sloučeninu podle nadpisu (E143) ve formě soli jako
bílá krystalická tuhá látka (0,13 g).

Hmotnostní spektrometrie MH^+ 481/483.

Způsob rozboru antagonistického působení na receptory 5-HT₆

Zkoušené látky se rozpustí ve směsi polyethylen-glykol:dimethylsulfoxid (1:1) v koncentraci 1 mM nebo 10 mM a zředí se na koncentraci 0,1 mM s použitím pufru tris 5 mM (pH 7,7 při 25 °C). Rozpuštění se usnadní přidavkem 0,02 ml 5 M roztoku kyseliny chlorovodíkové a zahřátím na 40 °C a působením ultrazvuku po dobu 10 min. Sériová ředění léků ve stejném pufru se provedou s použitím buď TECAN 5052 nebo Biomek 2000 Workstation. Vzorky zředěných zkoušených látek (0,05 ml) se smísí s 0,05 ml radioaktivního ligandu [³H]-LSD připraveného v inkubačním pufru a 0,4 ml suspenze přípravku promytých membrán buněk HeLa-5HT₆ (získaných od Dr. D. Sibblye, NIH, Bethesda, viz odkaz 1) (viz tabulku 1), rovněž v inkubačním pufru. Podrobnosti o inkubačních podmínkách pro rozbor jsou shrnuty v tabulce 2. Inkubační pufr byl 50 mM Trizma (Sigma, UK) pH 7,7 při 25 °C, 4 mM chloridu hořečnatého.

Po inkubaci při 37 °C se směsí filtrují pomocí Packard Filtermate ve formátu Packard TopCount. Filtry se promyjí alikvóty 4 x 1 ml ledově chladného inkubačního pufru. Vysuší se a impregnují 0,04 ml Microscint 20 (Packard). Hodnoty IC_{50} se určí z počtu impulsů za minutu s použitím proložení čtyřparametrové logistické křivky pomocí EXCEL (2). Hodnoty K_1 se vypočítají metodou Chenga a Prusoffa (3). pIC_{50} a pK_1 jsou záporné logaritmy 10 molárních hodnot IC_{50} respektive K_1 .

Tabulka 1

27.08.99

Podrobnosti způsobů použitých pro přípravu membrán pro rozbor vazby

Buňky první resuspenze/ml	odstř./resuspenze 1,2,3	inkubace před ko- nečním odstř.	koncentrace proteinu v uložených alikvótech	buněk/ml v uložených aliquótech
7×10^7	ano	20 min při 37 °C	4 mg/ml	$1,0 \times 10^8$

Tabulka 2

Souhrn údajů o podmínkách rozboru vazby na receptory

protein (μ g/ vzorek)	radioaktivní ligand [3 H]- LSD (nM)	specifická aktivita (Ci/mmol)	nespecifická definice	Kd (nM)
40	2,0	83	Methiothepin	3,1

Literární odkazy

1. Monsma, F. J., Shen, Y., Ward, R.P., Hamblin, M. W., Sibley, D. R. Cloning and expression of a novel serotonin receptor with high affinity for tricyclic psychotropic drugs. Mol. Pharmacol., 43, 320-327 (1993).
2. Bowen, W.P., Jerman, J. C. Nonlinear regression using spreadsheets. Trends in Pharmacol. Sci., 16, 413-417 (1995).

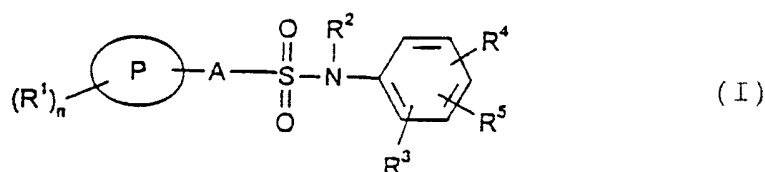
27.08.99

3. Cheng, Y. C., Prussof, W. H. Relationship between inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50% inhibition (IC_{50}) of an enzymatic reaction. Biochem. Pharmacol., 92, 881-894 (1973).

Sloučeniny příkladů 11, 15, 17, 61, 65, 70, 72, 77, 78, 79, 83, 84, 87 a 90 vesměs vykazují zvláště dobré selektivní antagonistické působení na receptory 5-HT₆ s hodnotou pK_i nad 8,0 pro lidské klonované receptory 5-HT₆.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



ve kterém

P je fenylová skupina, naftylová skupina, bicyklický heterocyklický kruh nebo pětičlenný až sedmičlenný heterocyklický kruh, kde každý uvažovaný heterocyklický kruh obsahuje jeden až čtyři heteroatomy zvolené z atomů kyslíku, dusíku či síry,

A je jednoduchá vazba, C₁₋₆ alkylenová skupina nebo C₁₋₆ alkenylenová skupina,

R¹ je atom halogenu, C₁₋₆ alkylová skupina případně substituovaná jedním či více atomy halogenu, C₃₋₆ cykloalkylová skupina, CO(C₁₋₆ alkylová) skupina, C₁₋₆ alkoxy skupina, skupina OCF₃, hydroxylová skupina, hydroxy-(C₁₋₆ alkylová) skupina, hydroxy-(C₁₋₆ alkoxy skupina), (C₁₋₆ alkoxy)-(C₁₋₆ alkoxy skupina), acylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina nebo dialkylaminoskupina, kyanoskupina nebo je R¹ fenylová skupina, naftylová skupina, bicyklický heterocyklický kruh nebo je pětičlenným až sedmičlenným heterocyklickým kruhem

27.08.99

a každý heterocyklický kruh obsahuje jeden až čtyři heteroatomy zvolené jako atomy kyslíku, dusíku či síry,

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

R^2 je atom vodíku, C_{1-6} alkylová skupina nebo aryl- $(C_{1-6}$ alkylová) skupina,

R^3 je skupina R^5 nebo spolu se skupinou R^5 vytváří skupinu $(CH_2)_2O$ nebo $(CH_2)_3O$ nebo se R^3 spojuje s R^2 s vytvořením skupiny $(CH_2)_2$ nebo $(CH_2)_3$,

R^4 je skupina $-X(CH_2)_p-R^6$, kde X je jednoduchá vazba, skupina CH_2 , atom kyslíku, skupina NH nebo $N-(C_{1-6}$ alkylová) skupina a p je 0 až 6 a R^6 je případně substituovaný pěti- až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující jeden až tři heteroatomy zvolené z atomů dusíku, síry či kyslíku nebo R^6 je NR^7R^8 , kde R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, C_{1-6} alkylová skupina nebo aryl- $(C_{1-6}$ alkylová) skupina a

R^5 je atom vodíku, atom halogenu, C_{1-6} alkylová skupina, C_{3-6} cykloalkylová skupina, $CO-(C_{1-6}$ alkylová) skupina), C_{1-6} alkoxy skupina, hydroxylová skupina, hydroxy- $(C_{1-6}$ alkylová skupina), hydroxy- $(C_{1-6}$ alkoxy skupina), $(C_{1-6}$ alkoxy)- $(C_{1-6}$ alkoxy skupina), acylová skupina, nitroskupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina nebo arylová skupina,

nebo její sůl.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které P je fenylová skupina, thiofenová skupina, benzothiofenová skupina nebo

27.08.99

naftylová skupina.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, ve které R^1 je atom halogenu nebo C_{1-6} alkylová skupina případně substituovaná jedním atomem či více atomy halogenu.

4. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, ve které R^2 je atom vodíku.

5. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, ve které R^4 je případně substituovaný piperazinový kruh.

6. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, ve které R^4 je nesubstituovaný piperazinový kruh.

7. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, ve které R^5 je C_{1-6} alkoxyskupina.

8. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, ve které R^5 je v poloze para vzhledem k sulfonamidové vazbě.

9. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, ve které P-A je 5-chlor-3-methylbenzo[2]thiofen-2-yl.

10. Sloučenina podle nároku 1, která je 4-brom-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzen-sulfonamid,

N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-2-thiofen-sulfonamid,

N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-5-(pyrid-2-yl)-2-thiofensulfonamid,

27.08.99

2,5-dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
3-thiofensulfonamid,

4-brom-5-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
fenyl]-2-thiofensulfonamid,

N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzensulfon-
amid,

3-brom-5-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fe-
nyl]-2-thiofensulfonamid,

N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzylsulfon-
amid,

2-brom-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
benzensulfonamid,

3-brom-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
benzensulfonamid,

3-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
-4-methylbenzensulfonamid,

N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]trans-
-styrensulfonamid,

3,4-dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
fenyl]benzensulfonamid,

3,5-dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
fenyl]benzensulfonamid,

27.08.99

N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-[2,1,3]-
benzothiadiazol-4-sulfonamid,

5-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-3-
-methyl-2-benzothiofensulfonamid,

N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-2-methyl-5-
-nitrobenzensulfonamid,

N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-2-trifluor-
methylbenzensulfonamid,

N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-3-tri-
fluormethylbenzensulfonamid,

2,5-dimethoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
fenyl]benzensulfonamid,

4-fluor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
benzensulfonamid,

4-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
benzensulfonamid,

4-jod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
benzensulfonamid,

4-ethyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
benzensulfonamid,

4-terc.butyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
fenyl]benzensulfonamid,

27.08.99

4-isopropyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
fenyl]benzensulfonamid,

4-terc.amyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
fenyl]benzensulfonamid,

N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-4-trifluor-
methoxybenzensulfonamid,

4-n-butoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
fenyl]benzensulfonamid,

N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-4-
-methylbenzensulfonamid,

5-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
-2-thiofensulfonamid,

N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-1-
-naftalensulfonamid,

N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-2-naftalen-
sulfonamid,

5-(dimethylamino)-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-
-yl)fenyl]-1-naftalensulfonamid,

4-brom-N-[7-(4-methoxypiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzo-
furan-5-yl]benzensulfonamid,

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

27.08.99

4-n-butyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
benzensulfonamid,

4-amino-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
benzensulfonamid,

2-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
benzensulfonamid,

3-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
benzensulfonamid,

2,3,4-trichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
fenyl]benzensulfonamid,

4-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
-2,5-dimethylbenzensulfonamid,

N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-3-methyl-
benzensulfonamid,

2,5-dibrom-3,6-difluor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-
-1-yl)fenyl]benzensulfonamid,

N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-2,3,5,6-tetra-
methylbenzensulfonamid,

5-chlor-2-methoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
fenyl]benzensulfonamid,

3-fluor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
benzensulfonamid,

27.08.99

3,4-difluor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
benzensulfonamid,

4-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-3-
-nitrobenzensulfonamid,

3-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-2-
-methylbenzensulfonamid,

N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-8-chinolin-
sulfonamid,

N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-4-fenylbenzen-
sulfonamid,

3,4-dimethoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
benzensulfonamid,

N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-3,5-dimethyl-
-4-isoxazolsulfonamid,

4-brom-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]benzen-
sulfonamid,

2,3-dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
benzensulfonamid,

5-jod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-2-
-methyl-benzensulfonamid,

3-jod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
benzensulfonamid,

27.08.99

3-jod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-4-
-methyl-benzensulfonamid,

[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid
kyseliny 5-chlornaftalen-2-sulfonové,

[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny
5-chlornaftalen-1-sulfonové,

[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny
4-chlornaftalen-1-sulfonové,

[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid
kyseliny 7-chlornaftalen-1-sulfonové,

[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid
kyseliny 5-chlor-2-methylbenzo[b]thiofen-3-sulfonové,

[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny
benzofuran-2-sulfonové,

[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid
kyseliny 1-methyl-1H-indol-2-sulfonové,

[4-methoxy-3-piperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny 5-pyrid-
-2-ylthiofen-2-sulfonové,

N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)-3-trifluormethyl-
benzensulfonamid,

3-jod-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)benzensulfonamid,
(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny 3,5-di-

27.08.99

methylixoxazol-4-sulfonové,

3,5-dichlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)benzen-sulfonamid,

2,5-dibrom-3,6-difluor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)-benzensulfonamid,

(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny naftalen-1-sulfonové,

(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny 2-brom-5-chlorthiofen-2-sulfonové,

2-chlor-4-fluor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)-benzensulfonamid,

3-brom-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)benzensulfonamid,

3-chlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)benzensulfonamid,

(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny 5-chlor-naftalen-2-sulfonové,

(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny 4-brom-5-chlorthiofen-2-sulfonové,

(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny 2,5-dichlorthiofen-3-sulfonové,

4-brom-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)benzensulfonamid,

27.08.99

(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny
5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové,

(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny 5-chlor-2-
-methylbenzo[b]thiofen-3-sulfonové,

(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny 1-methyl-
-1H-indol-2-sulfonové,

(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny
benzofuran-2-sulfonové,

(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny
naftalen-2-sulfonové,

(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)amid kyseliny 5-chlor-
naftalen-1-sulfonové,

4-chlor-2,5-dimethyl-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)-
benzensulfonamid,

3,4-dichlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)-
benzensulfonamid,

3-chlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)-4-methyl-
-benzensulfonamid,

2-trifluormethyl-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)-
benzensulfonamid,

4-jod-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)benzensulfon-
amid,

4-terc.butyl-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)-
benzensulfonamid,

[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid
kyseliny naftalen-1-sulfonové,

[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid
kyseliny thiofen-2-sulfonové,

[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid
kyseliny 5-chlorthiofen-2-sulfonové,

[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid
kyseliny 5-pyrid-2-ylthiofen-2-sulfonové,

[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid
kyseliny 2,5-dichlorthiofen-3-sulfonové,

[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid
kyseliny 4-brom-5-chlorthiofen-2-sulfonové,

[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid
kyseliny 3-brom-5-chlorthiofen-2-sulfonové,

4-chlor-2,5-dimethyl-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-
-dihydrobenzofuran-5-yl]benzensulfonamid,

[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid
kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové,

[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid
kyseliny naftalen-2-sulfonové,

27.08.99

3-brom-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzensulfonamid,

3,5-dichlor-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzensulfonamid,

4-terc.butyl-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzensulfonamid,

2,5-dibrom-3,6-difluor-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzensulfonamid,

2,5-dibrom-3,6-difluor-N-(7-piperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzensulfonamid,

4-chlor-2,5-dimethyl-N-(7-piperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzensulfonamid,

[3-(4-cyklopropylmethylpiperazin-1-yl)-4-methoxyfenyl]-amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové,

[3-(4-benzylpiperazin-1-yl)-4-methoxyfenyl]-amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové,

[4-hydroxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové,

[4-benzyloxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-fenyl]-amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové,

[4-ethoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové,

27.08.99

[4-isopropoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]-
amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové,

[4-methoxy-3-(1-methylpyrrolidin-3-yloxy)fenyl]-
amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové,

[2-brom-5-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny
naftalen-2-sulfonové,

[4-chlor-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny
5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové,

[4-brom-3-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny
naftalen-2-sulfonové,

[3-(2-dimethylaminoethoxy)-4-jodfenyl]amid kyseliny
5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové,

[1-(2-dimethylaminoethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]amid
kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové,

1-(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-6-
4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol,

1-(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-5-methoxy-6-
-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol,

[4-methoxy-2-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid
kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové,

[2-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
fenyl]amid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-

27.08.99

-sulfonové,

1-(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-5-methoxy-
-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indolhydro-
chlorid,

[3-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny
5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové,

4-brom-N-[4-methoxy-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-
-4-yl)fenyl]benzensulfonamid,

[4-methoxy-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yl)fenyl]amid
kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové,

[4-methoxy-3-(1-methylpiperidin-4-yl)fenyl]amid kyseliny
5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové,

[3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny
naftalen-2-sulfonové,

2,3,4-trichlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)benzen-
sulfonamid,

2,3-dichlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)benzen-
sulfonamid,

3-chlor-2-methyl-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)ben-
zensulfonamid,

4-chlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)benzen-
sulfonamid,

27.08.99

(4-methoxy-3-piperazin-1-yl)fenyl)amid kyseliny
5-brom-thiofen-2-sulfonové,

2,3-dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
fenyl]benzensulfonamid,

1-(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-5-fenyl-6-
-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-1H-indol,

5-chlor-1-(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-
-6-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-1H-indol,

1-(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-7-piperazin-
-1-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,

[4-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl]amid kyseliny
5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové,

[4-methoxy-3-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethoxy)fenyl])amid
kyseliny (S)-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

11. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9,
která je hydrochlorid (4-methoxy-3-piperazin-1-ylfenyl)-
amidu kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové.

12. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11
pro použití v terapii.

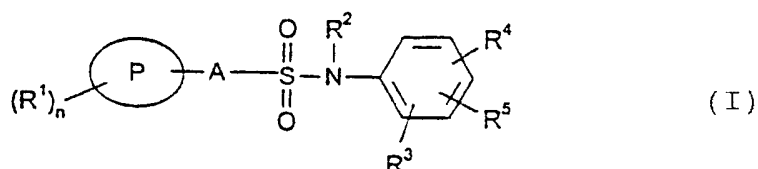
13. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11
pro použití v terapii tím, že se prospěšná aktivita
uplatňuje antagonismem vůči receptorům 5-HT₆.

27.08.99

14. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11 pro použití v léčbě schizofrenie, Alzheimerovy choroby a/nebo deprese.

15. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11 a farmaceuticky přijatelný nosič či pomocnou látku.

16. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli



ve které

P je fenylová skupina, naftylová skupina, bicyklický heterocyklický kruh nebo pětičlenný až sedmičlenný heterocyklický kruh, kde každý uvažovaný heterocyklický kruh obsahuje jeden až čtyři heteroatomy zvolené z atomů kyslíku, dusíku či síry,

A je jednoduchá vazba, C₁₋₆ alkylenová skupina nebo C₁₋₆ alkenylenová skupina,

- R^1 je atom halogenu, C_{1-6} alkylová skupina případně substituovaná jedním či více atomy halogenu, C_{3-6} cykloalkylová skupina, $CO(C_{1-6}$ alkylová) skupina, C_{1-6} alkoxy skupina, skupina OCF_3 , hydroxylová skupina, hydroxy- $(C_{1-6}$ alkylová) skupina, hydroxy- $(C_{1-6}$ alkoxy skupina), $(C_{1-6}$ alkoxy)- $(C_{1-6}$ alkoxy skupina), acylová skupina, nitroskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina nebo dialkylaminoskupina, kyanoskupina nebo je R^1 fenylová skupina, naftalová skupina, bicyklický heterocyklický kruh nebo je pětičlenným až sedmičlenným heterocyklickým kruhem a každý heterocyklický kruh obsahuje jeden až čtyři heteroatomy zvolené z atomů kyslíku, dusíku či síry,
- n je 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,
- R^2 je atom vodíku, C_{1-6} alkylová skupina nebo aryl- $(C_{1-6}$ alkylová) skupina,
- R^3 je skupina R^5 nebo spolu se skupinou R^5 vytváří skupinu $(CH_2)_2O$ nebo $(CH_2)_3O$ nebo se R^3 spojuje s R^2 s vytvořením skupiny $(CH_2)_2$ nebo $(CH_2)_3$,
- R^4 je skupina $-X(CH_2)_p-R^6$, kde X je jednoduchá vazba, skupina CH_2 , atom kyslíku, skupina NH nebo $N-(C_{1-6}$ alkylová) skupina a p je 0 až 6 a R^6 je případně substituovaný pěti- až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující jeden až tři heteroatomy zvolené z atomů dusíku, síry či kyslíku nebo R^6 je NR^7R^8 , kde R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, C_{1-6} alkylová skupina nebo aryl- $(C_{1-6}$ alkylová skupina) a

27.08.99

R^5 je atom vodíku, atom halogenu, C_{1-6} alkylová skupina, C_{3-6} cykloalkylová skupina, $CO-(C_{1-6}$ alkylová) skupina, C_{1-6} alkoxy skupina, hydroxylová skupina, hydroxy- $(C_{1-6}$ alkylová skupina), hydroxy- $(C_{1-6}$ alkoxy skupina), $(C_{1-6}$ alkoxy)- $(C_{1-6}$ alkoxy skupina), acylová skupina, nitroskupina, trifluormethylová skupina, kyanoskupina nebo arylová skupina,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém R^1 , n , P a A jsou podle definice u obecného vzorce I nebo její chráněný derivát a L je odstupující skupina, se kondenzuje se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém R^2 , R^3 , R^4 a R^5 se definují u vzorce I, nebo s jejím chráněným derivátem, s případným následným

- odstraněním všech chránících skupin,
- vytvořením farmaceuticky přijatelné soli.