



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005115115/04, 13.10.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.10.2003(30) Конвенционный приоритет:
18.10.2002 US 60/419,369

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2006

(45) Опубликовано: 20.05.2008 Бюл. № 14

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 02/41889, 30.05.2002. WO 02/32863,
25.04.2002.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
18.05.2005(86) Заявка РСТ:
EP 03/011323 (13.10.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/035047 (29.04.2004)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

КЛАРК Робин Дуглас (US),
ХАРРИС Ралф Нью III (US),
РЕПКЕ Дейвид Брюс (US)

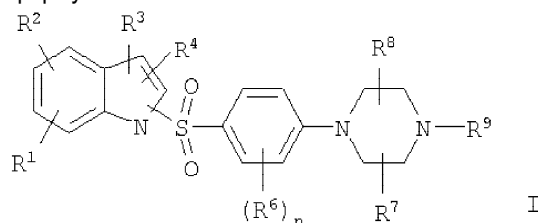
(73) Патентообладатель(и):

Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(54) 4-ПИПЕРАЗИНИЛБЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛИНДОЛЫ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕСЯ СРОДСТВОМ К РЕЦЕПТОРУ 5-НТ6

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к
пиперазинилбензолсульфонилиндолам общей
формулы I



где R¹ и R² каждый независимо означает
водород, галоген, алкокси,

R³ и R⁴ каждый независимо означает водород,

галоген, алкил,

n равно от 0 до 4,

R⁶ в каждом конкретном случае означает
водород или галоген,

R⁷ и R⁸ каждый означает водород,

R⁹ означает водород, алкил,

или индивидуальный изомер, рацемическая или
нерацемическая смесь изомеров или их
фармацевтически приемлемая соль или сольват.
Соединения проявляют аффинность к рецептору 5-
НТ6 и могут быть использованы для лечения
некоторых заболеваний центральной нервной
системы. Описаны также фармацевтические
композиции на основе соединений I. 2 н. и 12 з.п.
ф-лы, 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 403/12 (2006.01)**A61K 31/496** (2006.01)**A61P 25/00** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005115115/04, 13.10.2003**(24) Effective date for property rights: **13.10.2003**(30) Priority:
18.10.2002 US 60/419,369(43) Application published: **20.01.2006**(45) Date of publication: **20.05.2008 Bull. 14**(85) Commencement of national phase: **18.05.2005**(86) PCT application:
EP 03/011323 (13.10.2003)(87) PCT publication:
WO 2004/035047 (29.04.2004)

Mail address:
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.
I.A.Veselitskoj, reg. № 11**

(72) Inventor(s):

**KLARK Robin Douglas (US),
KhARRIS Ralf N'ju III (US),
REPKE Dejvid Brjus (US)**

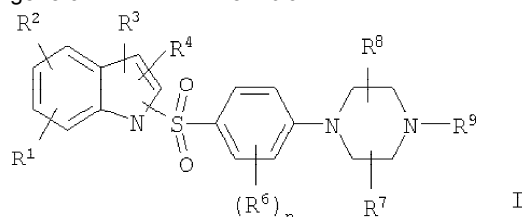
(73) Proprietor(s):

F.KhOFFMANN-LJa ROSh AG (CH)(54) **4-PYPERAZINYL-BENZEN-SULFANYLINDOLES WITH AFFINITY TO 5-HT₆ RECEPTOR**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmacology.

SUBSTANCE: invention is related to 4-
pyperazinyl-benzen-sulfanylindols with
general formula I



, where: R¹ and R² each independently means

hydrogen, halogen, alkoxy, R³ and R⁴ each independently means hydrogen, halogen, alkyl, n is equal to 0 to 4, R⁶ in each particular case means hydrogen or halogen, R⁷ and R⁸ each means hydrogen, R⁹ means hydrogen, alkyl, or individual isomer, racemic or non-racemic mixture of isomers or their pharmaceutically acceptable salt or solvate. The pharmaceutical compositions are described based on compound I.

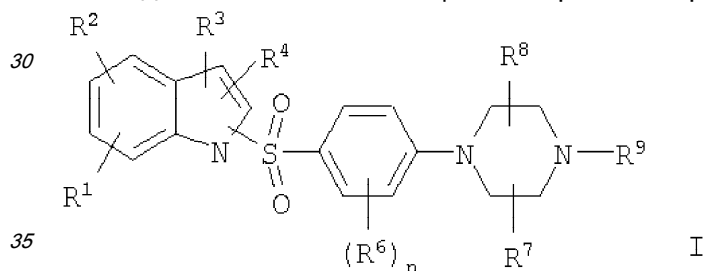
EFFECT: compounds can be efficiently used in treatment of certain diseases of central nervous system.

14 cl, 1 tbl, 4 ex

Настоящее изобретение относится к новым производным 4-пиперазинилиндола, характеризующимся сродством к рецептору 5-HT₆, и к фармацевтическим композициям на их основе, к способам применения в качестве терапевтических агентов и к способам их получения.

- 5 Действие нейромедиатора 5-гидрокситриптамина (5HT), основного модулирующего нейромедиатора в ткани мозга, опосредуется рядом членов семейства рецепторов, названных 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ и 5-HT₇. Учитывая высокое содержание мРНК рецептора 5-HT₆ в ткани мозга, было установлено, что рецептор 5-HT₆ может играть роль в развитии патологии и лечении нарушений центральной нервной
- 10 системы. Прежде всего установлено, что селективные лиганды рецептора 5-HT₆ можно использовать при лечении определенных нарушений ЦНС, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, тревога, депрессия, маниакальная депрессия, психозы, эпилепсия, обсессивно-компульсивный синдром, мигрень, болезнь Альцгеймера (улучшение когнитивной памяти), нарушение сна, нарушение функции питания, такие как анорексия и
- 15 булимия, приступы паники, гиперактивный недостаток внимания (ADHD), недостаток внимания (ADD), синдром отмены приема наркотиков, таких как кокаин, этанол, никотин и бензодиазепин, шизофрения и другие нарушения, связанные со спинномозговыми травмами и/или травмами головы, такими как гидроцефалия. Предполагают также, что такие соединения можно использовать для лечения определенных заболеваний
- 20 желудочно-кишечного тракта, таких как нарушение функции кишечника. (См., например, B.L.Roth и др., J.Pharmacol.Exp.Ther., 268, с.с. 1403-14120 (1994); D.R.Sibley и др., Mol. Pharmacol. 43, 320-327 (1993); A.J.Sleight и др., Neurotransmission, 11, с.с. 1-5 (1995) и A.J.Sleight и др., Serotonin ID Research Alert, 2(3), с.с. 115-118 (1997)). Предполагают, что антагонисты 5-HT₆ также можно использовать для лечения ожирения.
- 25 См., например, Bentley и др., Br.J.Pharmac., Suppl 126, (1999), Bentley и др., J.Psychopharmacol, Suppl A64: 255 (1997), Wooley и др., Newopharmacology, 41, с.с. 210-129 (2001) и WO 02/098878.

В одном объекте настоящего изобретения предлагаются (i) соединения (A) формулы:



где R¹ и R² каждый независимо означает водород, алкил, арил, ацил, галоген, нитро, amino, циано, алкокси, гидроксид, арилокси, алкилтио, арилтио, тиол, карбониламино, аминокарбонил или галогеналкил,

- 40 R³ и R⁴ каждый независимо означает водород, галоген, алкил, ацил, арил или арилалкил,
n равно от 0 до 4,
R⁶ в каждом конкретном случае означает водород, алкил, алкокси или галоген,
R⁷ и R⁸ каждый независимо означает водород или алкил, а
- 45 R⁹ означает водород, алкил или арилалкил, или индивидуальный изомер, рацемическая или нерацемическая смесь изомеров, пролекарство или их фармацевтически приемлемая соль или сольватная форма.

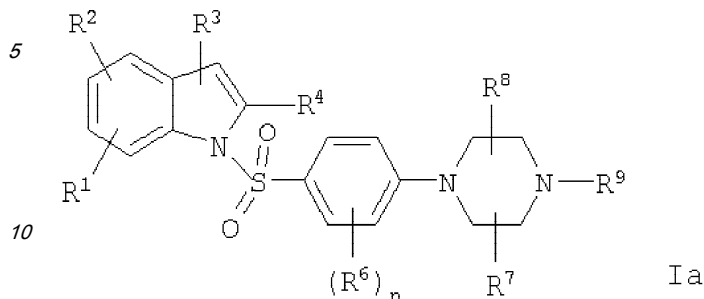
В других объектах настоящего изобретения предлагаются:

- 50 (ii) Соединение формулы I по п.(i), где:
R¹ и R² каждый независимо означает водород, галоген или алкокси,
R³ и R⁴ каждый независимо означает водород, галоген или алкил,
n равно 1 и R⁶ означает водород или галоген,

R^7 и R^8 означают водород, а

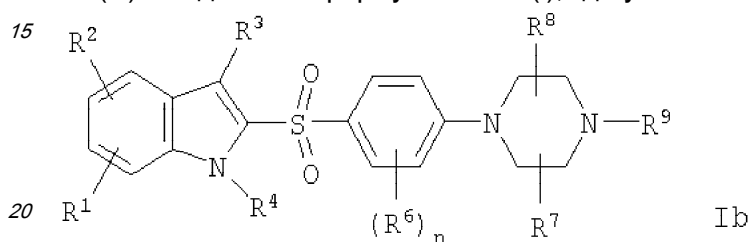
R^9 означает водород или алкил.

(iii) Соединение формулы I по п.(i), где указанное соединение имеет формулу:



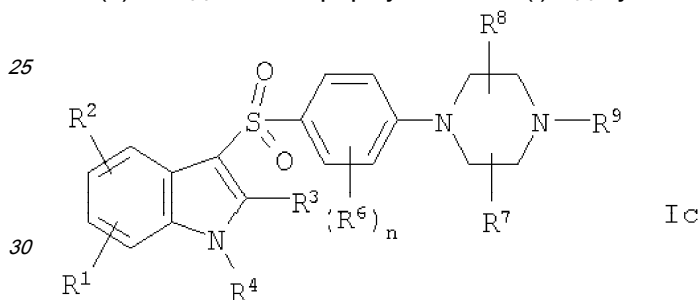
где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 определены в п.(i).

(iv) Соединение формулы I по п.(i), где указанное соединение имеет формулу:



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 определены в п.(i).

(v) Соединение формулы I по п.(i), где указанное соединение имеет формулу:



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 определены в п.(i).

35 (vi) Соединение формулы Ia по п.(iii), где R^1 и R^2 каждый независимо означает водород, галоген или алкокси, R^3 означает водород или галоген, R^4 означает водород или алкил, R^6 , R^7 и R^8 означают водород, а R^9 означает водород или алкил.

(vii) Соединение формулы Ia по п.(vi), где R^1 и R^2 каждый независимо означает водород, фтор, бром или метокси, R^3 означает водород или хлор, R^4 означает водород или метил, R^6 , R^7 и R^8 означают водород, а R^9 означает водород или метил.

40 (viii) Соединение формулы Ia по п.(vii), где соединение означает:

5-фтор-1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

4-бром-1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

5-метокси-1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

45 5-фтор-1-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1H-индол,

3-хлор-5-метокси-2-метил-1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол.

(ix) Соединение формулы Ib по п.(iv), где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 означают водород.

(x) Соединение формулы Ib по п.(ix), где соединение означает

2-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол.

50 (xi) Соединение формулы Ic по п.(v), где R^1 и R^2 каждый независимо означает водород, галоген или алкокси, R^3 означает водород, R^4 означает водород или алкил, n равно 1, R^6 означает водород или галоген, R^7 и R^8 означают водород, а R^9 означает водород или алкил.

(xii) Соединение формулы Ic по п.(xi), где R^1 и R^2 каждый независимо означает водород, фтор, хлор, бром, иод или метокси, R^3 означает водород, R^4 означает водород или метил, n равно 1, R^6 означает водород или хлор, R^7 и R^8 означают водород, а R^9 означает водород или метил.

(xiii) Соединение формулы Ic по п.(xii), где соединение означает:

5-бром-1-метил-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

5-бром-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

1-метил-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

6-хлор-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

4-хлор-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

5-метокси-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

5-хлор-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

7-хлор-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

6-хлор-1-метил-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1H-индол,

7-бром-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1H-индол,

7-бром-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

7-бром-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

6-бром-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1H-индол,

5-иод-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1H-индол,

4-бром-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1H-индол,

4-бром-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

5-иод-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

6-бром-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

3-(2-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

3-(3-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

5-бром-3-[2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1H-индол,

5-бром-3-(2-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

5-хлор-3-(3-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

5-хлор-3-(3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1H-индол,

3-(3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1H-индол,

5-бром-3-(3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1H-индол,

5-бром-3-(3-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

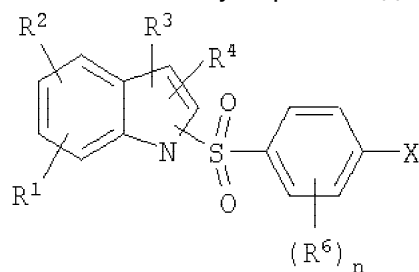
5-хлор-3-(2-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,

5-хлор-3-(2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1H-индол,

3-(2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1H-индол,

5-бром-3-(2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1H-индол.

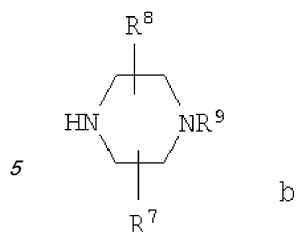
(xiv) Способ получения соединения формулы I по п.(i), включающий взаимодействие 4-галогенбензолсульфонилиндола формулы:



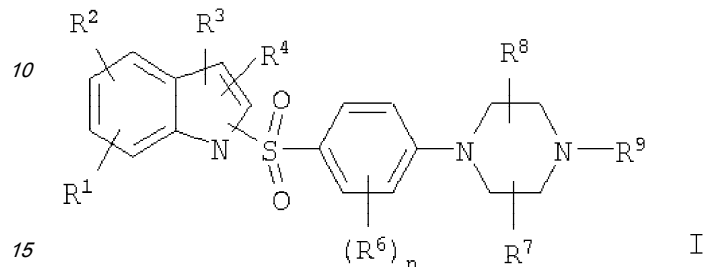
а

где X означает галоген,

с пиперазином формулы:

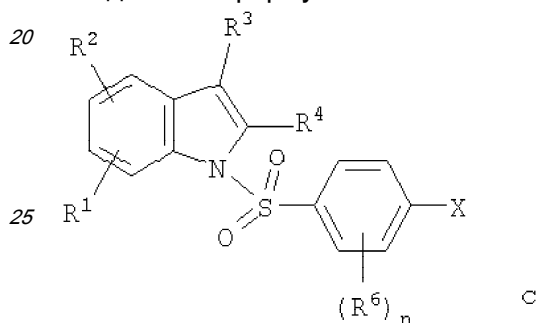


при этом получают соединение формулы:

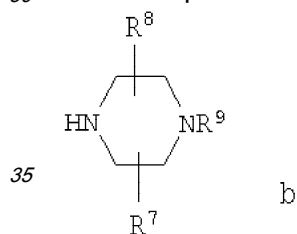


где n, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ определены в п.(i).

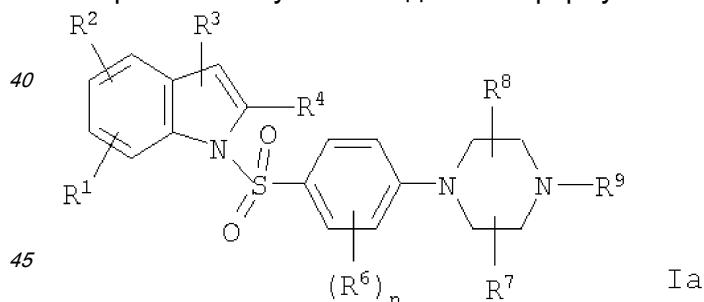
(xv) Способ получения соединения формулы Ia по п.(iii), включающий взаимодействие соединения формулы:



где X означает галоген,
с пиперазином формулы:



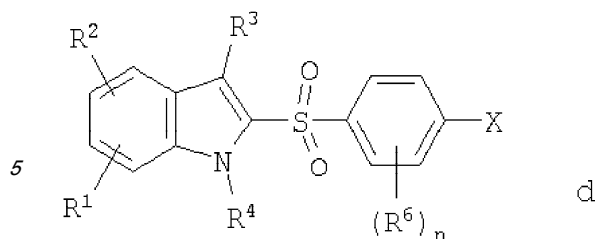
при этом получают соединение формулы:



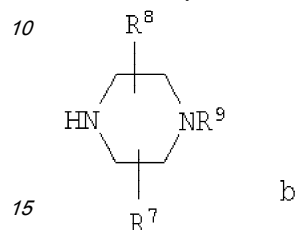
где n, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ определены в п. (i).

(xvi) Способ получения соединения формулы Ib по п.(iv), включающий взаимодействие соединения формулы:

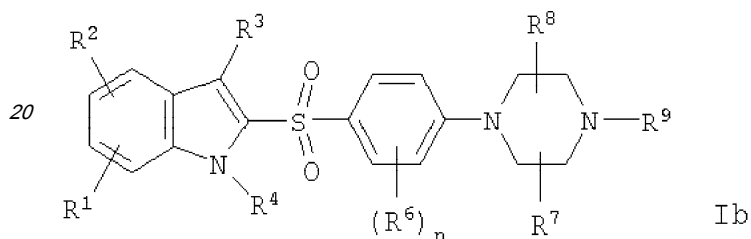
50



где X означает галоген,
с пиперазином формулы:

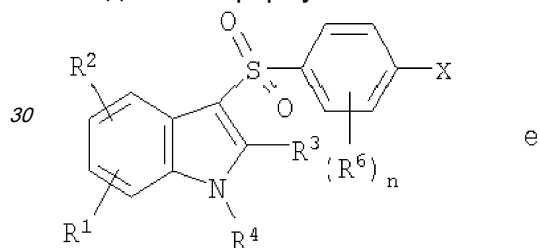


при этом получали соединение формулы:

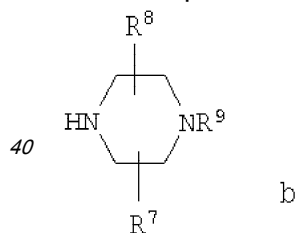


где n, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ определены в п.(i).

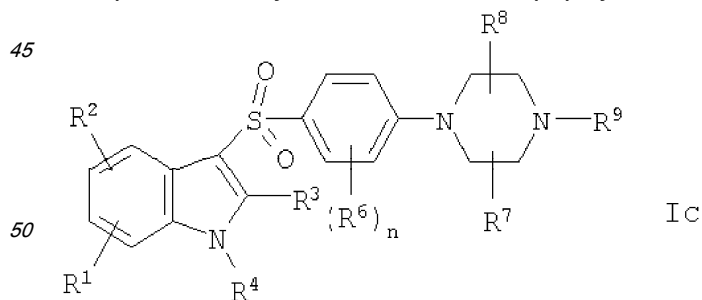
(xvii) Способ получения соединения формулы Ic по п.(v), включающий взаимодействие соединения формулы:



где X означает галоген,
с пиперазином формулы:



при этом получали соединение формулы:



где n, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ определены в п.(i).

(xviii) Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество по крайней мере одного соединения по п.(i)-(xiii) в смеси с одним или более фармацевтически приемлемых носителей для лечения заболеваний.

5 (xix) Использование одного или более соединений формулы I по п.(i) для получения лекарственного средства для лечения или профилактики патологического состояния, интенсивность которого снижается с использованием агониста 5-HT6.

(xx) Применение по п.(xix), где патологическое состояние включает нарушения ЦНС.

10 (xxi) Применение по п.(xx), где патологическое состояние включает психозы, шизофрению, маниакальные депрессии, неврологические нарушения, нарушения памяти, недостаток внимания, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера и болезнь Гентингтона.

(xxii) Применение по п.(xix), где патологическое состояние включает заболевание желудочно-кишечного тракта.

(xxiii) Применение по п.(xix), где патологическое состояние включает ожирение.

15 Термины, использованные в настоящем описании, включая описание изобретения и пункты формулы изобретения, имеют следующие значения, если не указано иное.

Следует отметить, что в тексте описания формы единственного числа включают формы множественного числа, если в конкретном контексте не указано иное.

20 «Алкил» означает моновалентный прямой разветвленный циклический углеводородный радикал или комбинацию линейного разветвленного или циклического насыщенного углеводородного радикала, включающего только атомы углерода и водорода, содержащего от 1 до 12 атомов углерода включительно, если не указано иное. Примеры алкильных радикалов включают, без ограничения перечисленным, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, н-гексил, октил, додецил и т.п.

25 «(Низш.)алкил» означает моновалентный прямой или разветвленный насыщенный углеводородный радикал, включающий только атомы углерода и водорода, содержащий от 1 до 6 атомов углерода включительно, если не указано иное. Примеры низших алкильных радикалов включают, без ограничения перечисленным, метил, этил, пропил, изопропил, втор-бутил, трет-бутил, н-бутил, н-пентил, н-гексил и т.п.

30 «Алкилен» означает двухвалентный прямой или разветвленный насыщенный углеводородный радикал, включающий только атомы углерода и водорода, содержащий от 1 до 6 атомов углерода включительно, если не указано иное. Примеры алкиленовых радикалов включают, без ограничения перечисленным, метилен, этилен, пропилен, 2-метилпропилен, бутилен, 2-этилбутилен и т.п.

35 «Алкокси» означает радикал -O-R, где R означает низш. алкильный радикал, как определено в данном контексте. Примеры алкоксирадикалов включают, без ограничения перечисленным, метокси, этокси, изопропокси и т.п.

«Галоген» означает фтор, хлор, бром или йод.

40 «Галогеналкил» означает алкил, замещенный одним или более одинаковых или различных атомов галогена, например, -CHCl₂, -CP₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃ и т.п.

«Алкилтио» или «алкилсульфанил» означает радикал -S-R, где R означает низш. алкильный радикал, как определено в данном контексте. Примеры алкилтиорадикалов включают, без ограничения перечисленным, метилтио, этилтио, бутилтио и т.п.

45 «Алкилсульфонил» означает радикал -SO₂R, где R означает низш. алкильный радикал, как определено в данном контексте. Примеры алкилсульфонилрадикалов включают, без ограничения перечисленным, метилсульфонил, этилсульфонил и т.п.

«Арилтио» или «арилсульфанил» означает радикал -S-R, где R означает арильный радикал, определенный в настоящем описании.

50 «Арилсульфонил» означает радикал -SO₂R, где R означает арильный радикал, определенный в настоящем описании.

«Арил» означает моновалентный циклический ароматический углеводородный радикал, включающий одно или более конденсированных колец, где по крайней мере одно кольцо является ароматическим, и которое по выбору замещено, если не указано иное,

заместителем из ряда: гидроксид, циано-, (низш.)алкил-, (низш.)алкокси-, тиаалкил-, галоген-, галогеналкил-, гидроксидалкил-, нитро-, алкоксикарбонил-, амино-, алкиламино-, диалкиламино-, аминокарбонил-, карбониламино-, аминосульфони́л-, сульфониламино- и/или трифторметил. Примеры арильных радикалов включают, без ограничения перечисленным, фенил-, нафтил-, бифенил-, инданил-, антрахинони́л- и т.п. Примеры замещенных арильных радикалов включают, без ограничения перечисленным, фторфенил-, хлорфенил-, дихлорфенил-, трифторметилфенил-, толил- и т.п.

«Гетероарил» означает моновалентный ароматический карбоциклический радикал, содержащий один или более циклов, включающих один, два или три гетероатома в цикле (которые выбирают из азота, кислорода или серы), и который необязательно замещен, если не указано иное, заместителем из ряда:

гидроксид, циано-, (низш.)алкил-, (низш.)алкокси-, тиаалкил-, галоген-, галогеналкил-, гидроксидалкил-, нитро-, алкоксикарбонил-, амино-, алкиламино-, диалкиламино-, аминокарбонил-, карбониламино-, аминосульфони́л-, сульфониламино- и/или трифторметил.

Примеры гетероарильных заместителей включают, без ограничения перечисленным, имидазолил-, оксазолил-, тиазолил-, пиазани́л-, тиафени́л-, фуранил-, пирани́л-, пириди́н-, хиноли́н-, изохиноли́н-, бензофурил-, бензотиафени́л-, бензотиапирани́л-, бензимидазолил-, бензоксазолил-, бензотиазолил-, бензопирани́л-, индазолил-, индолил-, изоиндолил-, нафтириди́н- и т.п.

«Уходящая группа» означает термин, принятый в органической химии, т.е. атом или группу, которая замещается в условиях алкилирования. Примеры уходящих групп включают, без ограничения перечисленным, галоген-, алкил- или арилсульфони́л-, такие как метансульфони́л-, этансульфони́л-, тиометил-, бензолсульфони́л-, тозил- и тиени́л-, дигалогенфосфи́н-, необязательно замещенный группами бензил-, изопропил-, ацил- и т.п.

«Аминозащитная группа» означает органическую группу, предназначенную для защиты атома азота от нежелательных реакций в процессе синтеза, и включает, без ограничения перечисленным, бензил (Bnz), бензилоксикарбонил (карбобензил-, Cbz), пара-метоксибензилоксикарбонил-, пара-нитробензилоксикарбонил-, трет-бутоксикарбонил (Boc), трифторацетил- и т.п. В качестве аминозащитной группы предпочтительно используют Boc или Cbz в связи с относительной простотой их удаления, например, в присутствии слабых кислот в случае Boc, например, в присутствии трифторуксусной кислоты или хлористоводородной кислоты в этилацетате, или в условиях каталитического гидрирования в случае Cbz.

«Необязательно или необязательный» означает, что описываемое событие или обстоятельство может произойти, но необязательно произойдет, и, что описание включает примеры, когда это событие или обстоятельство происходит, и примеры, когда оно не происходит. Например, «необязательная связь» означает, что связь может присутствовать, но необязательно присутствует, и что описание включает простую, двойную или тройную связь.

«Защитная группа» означает группу, которая селективно блокирует реакционноспособную группу в полифункциональном соединении таким образом, что химическая реакция происходит избирательно по другой незащищенной реакционноспособной группе, как это обычно практикуется в органической химии.

Некоторые способы по настоящему изобретению основаны на использовании защитных групп с целью блокирования реакционноспособных атомов кислорода в используемых реагентах. Пригодными защитными группами для спиртовых или фенольных гидроксильных групп, которые можно легко и избирательно удалить, включают такие защищенные группы, как ацетаты, галогеналкилкарбонаты, бензильные простые эфиры, алкилсилильные простые эфиры, гетероциклические простые эфиры, метиловые или алкиловые простые эфиры и т.п. Защитные или блокирующие группы для карбоксильных групп аналогичны группам, описанным для гидроксильных групп, предпочтительно трет-бутильные, бензильные или метальные сложные эфиры.

«Инертный органический растворитель» или «инертный растворитель» означает, что растворитель инертен в условиях реакции, в которой его используют. Термин включает, например, бензол, толуол, ацетонитрил (ACN), тетрагидрофуран (ТГФ), N,N-диметилформамид (ДМФА), хлороформ, хлористый метилен или дихлорметан (ДХМ), дихлорэтан (ДХЭ), диэтиловый эфир, этилацетат, ацетон, метилэтилкетон, метанол, этанол, пропанол, изопропанол, трет-бутанол, диоксан, пиридин и т.п. Если не указано иное, растворители, использованные в настоящем изобретении, являются инертными растворителями.

«Фармацевтически приемлемый» означает используемый при получении фармацевтической композиции, которая в основном является безопасной, нетоксичной, не оказывает отрицательного действия в биологическом или ином отношении и которую можно использовать в ветеринарии или медицине.

«Фармацевтически приемлемые соли» соединений означают соли, которые являются фармацевтически приемлемыми, как определено в данном контексте, и которые обладают требуемой фармацевтической активностью исходного соединения. Такие соли включают:

(1) кислотно-аддитивные соли, образованные с использованием неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., или органических кислот, таких как уксусная кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, камфарсульфоновая кислота, лимонная кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, глютаминовая кислота, гликолевая кислота, гидроксинафтоевая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, муконовая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, пропионовая кислота, салициловая кислота, янтарная кислота, винная кислота, паратолуолсульфоновая кислота, триметилуксусная кислота, трифторуксусная кислота и т.п., или

(2) соли, образованные при замещении кислотного протона, присутствующего в исходном соединении, на ион металла, например ион щелочного металла, ион щелочно-земельного металла или ион алюминия, или при образовании координационных соединений с органическим или неорганическим основанием. Приемлемые органические основания включают диэтаноламин, этаноламин, N-метилглюкамин, триэтаноламин, трометамин и т.п. Приемлемые неорганические основания включают гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия и гидроксид натрия.

Предпочтительными фармацевтическими приемлемыми солями являются соли, полученные с использованием уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, хлористоводородной кислоты, серной кислоты, метансульфоновой кислоты, малеиновой кислоты, фосфорной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, натрия, калия, кальция, цинка и магния.

Следует понимать, что все упомянутые фармацевтически приемлемые соли включают их сольватные формы (сольваты) или кристаллические формы (полиморфы) одной и той же кислотно-аддитивной соли, как определено в данном контексте.

«Сольваты» означает соединение в сольватной форме, содержащее стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя. Некоторые соединения в кристаллической твердой форме захватывают молекулы растворителя в определенном молярном соотношении, при этом образуется сольватная форма соединения. Если растворителем является вода, то сольватная форма называется гидратом, если растворителем является спирт, то сольватная форма называется алкоголятом. Гидраты образуются при взаимодействии одной или более молекул воды с одним из соединений, в которых вода сохраняет свое молекулярное состояние в виде H_2O , при этом может образовываться один или более гидратов.

«Пролекарство» означает фармакологически неактивную форму соединения, которая метаболизируется в организме пациента *in vivo* после введения, например, при действии

биологических жидкостей или ферментов, при этом образуется фармакологически активная форма соединения для обеспечения требуемого фармакологического эффекта.

Пролекарства соединения формулы I получают модификацией одной или более

функциональных групп, присутствующих в соединении формулы I, таким образом, чтобы

5 модифицированные группы отщеплялись *in vivo* с высвобождением исходного соединения.

Пролекарства включают соединения формулы I, где гидроксигруппа, аминогруппа, сульфгидрильная,

карбоксо или карбонильная группа соединения формулы I присоединена к любой группе,

которую можно отщепить *in vivo*, с образованием исходных гидроксигруппы, аминогруппы,

сульфгидрильной, карбоксо или карбонильной групп соответственно. Примеры пролекарств

10 включают, без ограничения перечисленным, сложные эфиры (например, ацетат, диалкиламиноацетаты, формиаты, фосфаты, сульфаты и производные бензоатов),

карбаматы гидроксильных функциональных групп (например, N,N-диметилкарбонил),

сложные эфиры карбоксильных функциональных групп (например, этиловые эфиры и

морфолинэтанольные эфиры), N-ацилпроизводные (например, N-ацетил), основания N-

15 Манниха, основания Шиффа, енамины аминокислотных групп, оксимы, ацетали,

кетали, енольные эфиры кетонов, альдегидные функциональные группы в соединениях

формулы I и т.п.

Пролекарство может усваиваться перед абсорбцией, в процессе абсорбции, после

абсорбции или в определенном отделе организма. Несмотря на то, что метаболизм для

20 многих соединений сначала происходит в печени, почти все другие ткани и органы,

особенно легкие, способны в разной степени принимать участие в метаболизме.

Пролекарственные формы соединений используют, например, для улучшения

биодоступности, улучшения приемлемости лекарственного средства при введении, такой

как маскирование или ослабление неприятных характеристик, таких как горький вкус или

25 раздражение желудочно-кишечного тракта, изменение растворимости, например для

внутривенного использования, обеспечения пролонгированного или замедленного

высвобождения или доставки, обеспечение простых методов получения составов или

обеспечение доставки соединения в определенный отдел организма. Упоминание

соединения в настоящем изобретении включает Пролекарственные формы соединения.

30 Пролекарства описаны в книгах "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action",

Richard B. Silverman, Academic Press, San Diego, 1992, гл. 8: "Prodrugs and Drug

Delivery Systems", с.с. 352-401; "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier

Science, Amsterdam, 1985; "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs

and Analogs, ed. by E.B. Roche, American Pharmaceutical Association, Washington, 1977

35 и "Drug Delivery Systems, ed. by R.L. Juliano, Oxford Univ. Press, Oxford, 1980.

«Субъект» означает млекопитающих и немлекопитающих. Млекопитающие означают

любого представителя класса млекопитающих, включая, без ограничения перечисленным,

человека; нечеловекообразных приматов, таких как шимпанзе и другие виды обезьян;

сельскохозяйственные животные, такие как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы и

40 свиньи, домашние животные, такие как кролики, собаки и кошки, лабораторные животные,

включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки и т.п. Примеры

немлекопитающих включают, без ограничения перечисленным, птиц и т.п. Термин

«субъект» не относится к определенному возрасту или полу.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения,

45 введенного субъекту для лечения патологического состояния, причем такое количество,

достаточное для излечения патологического состояния. "Терапевтически эффективное

количество" зависит от природы соединения типа заболевания, тяжести заболевания,

возраста и общего состояния пациента, способа и формы введения лекарственного

средства, мнения лечащего врача или ветеринара и других факторов.

50 Термин "патологическое состояние" означает любое заболевание, состояние, симптом

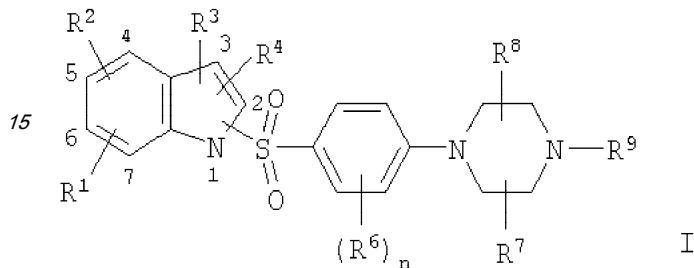
или показание.

В данном описании используют следующие сокращения:

Alk	алкильная группа
Boc	N-трет-бутоксикарбонил

m-CPBA	мета-хлорпербензойная кислота
ДХМ	дихлорметан
DTB	ди-трет-бутилдикарбонат
ДМФА	N,N-диметилформамид
DMFDMA	диметилацеталь N,N-диметилформамида
ДМСО	диметилсульфоксид
L	уходящая группа
Охоне™	пероксимonosульфат калия
P	защитная группа
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран

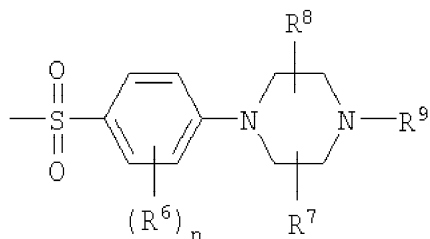
Названия и нумерация соединений по настоящему изобретению общей формулы:



описаны ниже.

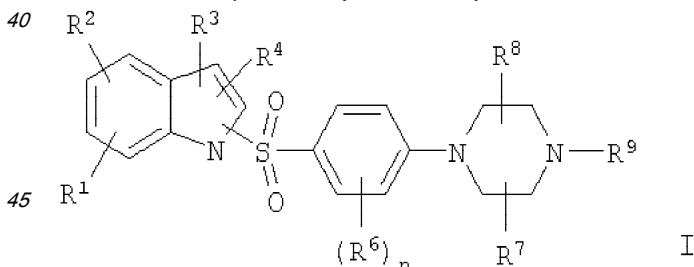
В данном описании использовали компьютеризированную систему наименования по систематической номенклатуре ИЮПАК института Бельштейна (AUTONOM™, версия 4.0). Однако при строгом соответствии этим рекомендациям необходимо значительно изменять название соединения даже при замене только одного заместителя. В связи с этим соединениям присваивали названия без изменения названия основного фрагмента молекулы.

Например, соединение формулы I, где R², R³ и R⁴ означают водород, R¹ означает фтор, присоединенный в положение 5 индольного цикла, группа



присоединена в положение 1 индольного цикла, R⁶, R⁷ и R⁸ означают водород и R⁹ означает метил, называется 5-фтор-1-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1H-индол.

В настоящем изобретении предложены соединения формулы I:



где R¹ и R² каждый независимо означает водород, алкил, арил, ацил, галоген, нитро, amino, циано, алкокси, гидроксид, арилокси, алкилтио, арилтио, тиол, карбониламино, аминокарбонил или галогеналкил, предпочтительно R¹ и R² каждый независимо означает водород, галоген или алкокси, более предпочтительно водород или галоген;

R³ и R⁴ каждый независимо означает водород, галоген, алкил, ацил, арил или ариалкил, предпочтительно R³ и R⁴ каждый независимо означает водород или алкил;

п равно целому числу от 0 до 3, предпочтительно п равно 0 или 1;

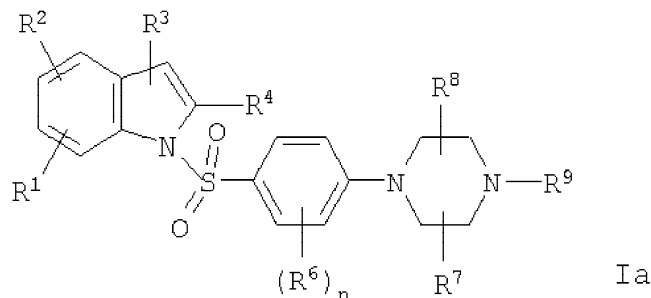
R^6 в каждом случае независимо означает водород, алкил, алкокси или галоген, предпочтительно R^6 означает водород или галоген;

R^7 и R^8 каждый независимо означает водород или алкил и

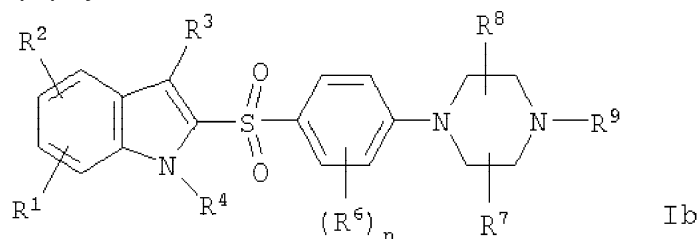
R^9 означает водород, алкил или арилалкил, предпочтительно R^9 означает водород или алкил,

или их индивидуальные изомеры, рацемические или нерацемические смеси изомеров, пролекарства или фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

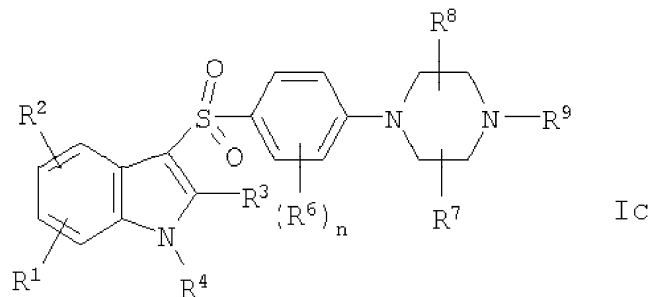
В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения соединения формулы I могут означать соединения формулы Ia:



где n, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 определены в данном контексте. В других вариантах воплощения изобретения соединения формулы I могут означать соединения формулы Ib:



где n, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 определены в данном контексте. В наиболее предпочтительных вариантах воплощения изобретения соединения формулы I означают соединения формулы Ic:



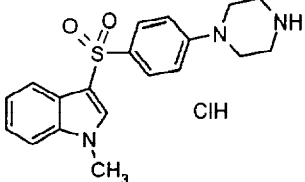
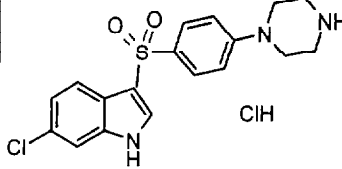
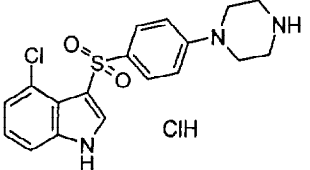
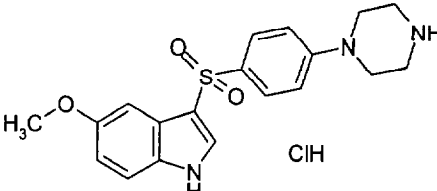
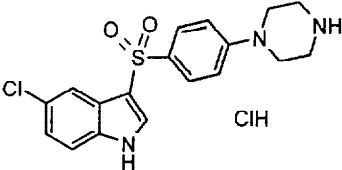
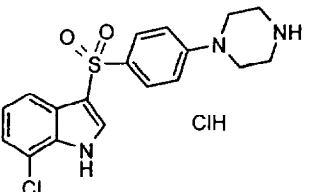
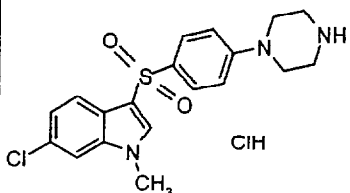
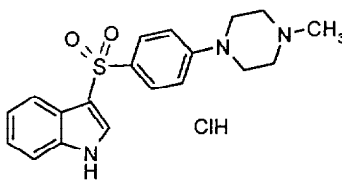
где

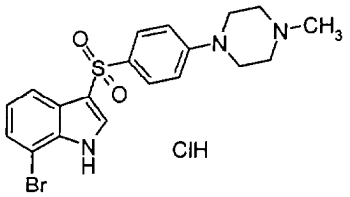
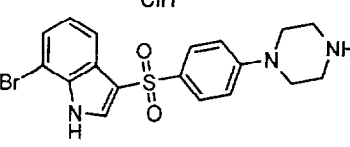
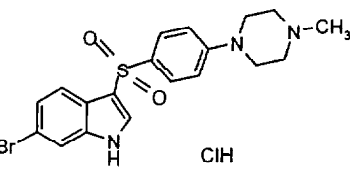
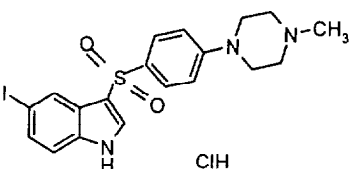
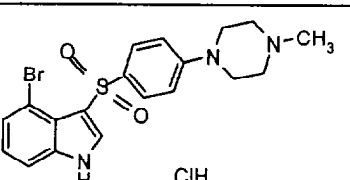
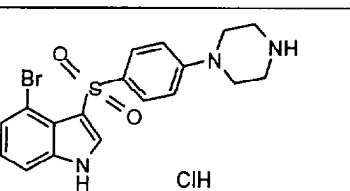
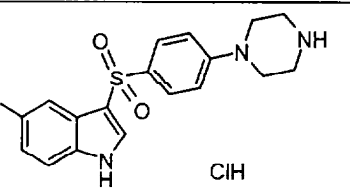
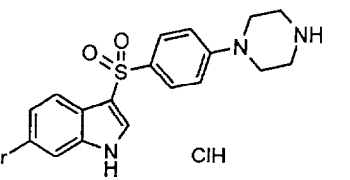
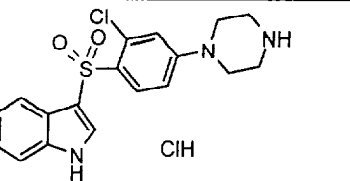
n, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 определены в данном контексте.

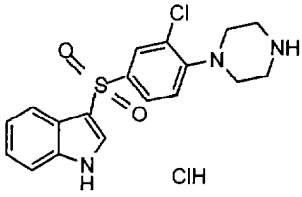
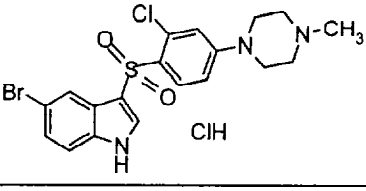
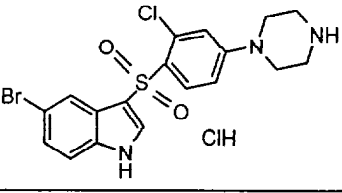
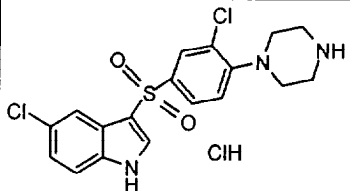
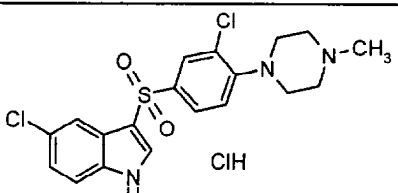
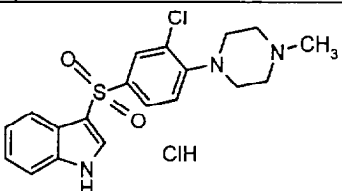
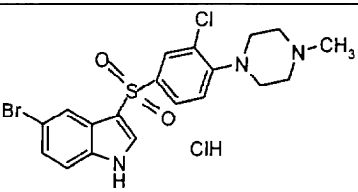
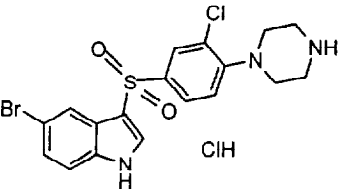
Соединения по настоящему изобретению представлены в таблице 1. Некоторые соединения в таблице 1 представлены в виде гидрохлоридов.

Таблица 1

№ п.п.	Структура	Название	МС (М+Н) или $t_{пл.}^{\circ C}$	Пример
1		5-фтор-1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол	М+Н 360	1
2		4-бром-1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол	М+Н 421	1
3		5-метокси-1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол	М+Н 372	1
4		1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол	М+Н 342	1
5		5-фтор-1-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1Н-индол	М+Н 374	1
6		5-бром-1-метил-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол	М+Н 435	3
7		5-бром-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол	М+Н 421	3
8		3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол	М+Н 342	3
9		3-хлор-5-метокси-2-метил-1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол	М+Н 420	1

№ п.п.	Структура	Название	МС (М+Н) или t _{пл.} , °С	Пример
10		1-метил-3-(4- пиперазин-1- илбензолсульфонил)- 1H-индол	М+Н 356	3
11		6-хлор-3-(4-пиперазин- 1-илбензолсульфонил)- 1H-индол	М+Н 376	3
12		4-хлор-3-(4-пиперазин- 1-илбензолсульфонил)- 1H-индол	М+Н 376	3
13		5-метокси-3-(4- пиперазин-1- илбензолсульфонил)- 1H-индол	М+Н 372	3
14		5-хлор-3-(4-пиперазин- 1-илбензолсульфонил)- 1H-индол	М+Н 376	3
15		7-хлор-3-(4-пиперазин- 1-илбензолсульфонил)- 1H-индол	М+Н 376	3
16		6-хлор-1-метил-3-(4- пиперазин-1- илбензолсульфонил)- 1H-индол	М+Н 422	3
17		3-[4-(4- метилпиперазин-1- ил)бензолсульфонил]- 1H-индол	М+Н 356	3

№ п.п.	Структура	Название	МС (М+Н) или t _{пл.} °С	Пример
18		7-бром-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1Н-индол	М+Н 435	3
19		7-бром-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол	М+Н 421	3
20		6-бром-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1Н-индол	М+Н 435	3
21		5-иод-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1Н-индол	М+Н 482	3
22		4-бром-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1Н-индол	М+Н 435	3
23		4-бром-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол	М+Н 421	3
24		5-иод-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол	М+Н 468	3
25		6-бром-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол	М+Н 421	3
26		3-(2-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол	М+Н 376	3

№ п.п.	Структура	Название	МС (М+Н) или t _{пл.} °С	Пример
27		3-(3-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол	М+Н 376	3
28		5-бром-3-[2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1Н-индол	М+Н 468	3
29		5-бром-3-(2-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол	t _{пл.} 283-286°	3
30		5-хлор-3-(3-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол	t _{пл.} 252-258°	3
31		5-хлор-3-(3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1Н-индол	t _{пл.} 198-202°	3
32		3-(3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1Н-индол	М+Н 390	3
33		5-бром-3-(3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1Н-индол	t _{пл.} 194-197°	3
34		5-бром-3-(3-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол	t _{пл.} 210-218°	3

№ п.п.	Структура	Название	МС (М+Н) или $t_{пл.}^{\circ C}$	Пример
35		5-хлор-3-(2-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол	М+Н 410	3
36		5-хлор-3-(2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1Н-индол	$t_{пл.}$ 250°	3
37		3-(2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1Н-индол	М+Н 390	3
38		5-бром-3-(2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1Н-индол	М+Н 468	3
39		2-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол	М+Н 342	2

Другой объект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, включающим по крайней мере одно соединение формулы I в смеси с одним или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей, адъювантов или эксципиентов.

Еще один объект настоящего изобретения включает способы лечения заболеваний или нарушений центральной нервной системы (ЦНС) у субъекта, включающие введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по крайней мере одного соединения формулы I. Заболевание включает психозы, шизофрению, маниакальные депрессии, неврологические нарушения, расстройства памяти, дефицит внимания, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера и/или болезнь Гентингтона.

Другой объект настоящего изобретения включает способ лечения нарушения желудочно-кишечного тракта у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

Еще один объект настоящего изобретения включает способы получения соединений формулы I согласно описанным ниже методикам синтеза.

Соединения по настоящему изобретению можно получить с использованием указанных ниже иллюстративных схем синтеза.

Исходные соединения и реагенты, использованные для получения указанных соединений, в основном являются коммерческими продуктами, выпускаемыми фирмами, такими как Aldrich Chemical Co., или их получают методами, известными специалистам в данной области техники, с использованием методик, описанных в книгах, таких как «Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis», Wiley & Sons: New York, т.1-15 (1991); «Rodd's Chemistry of Carbon Compounds», Elsevier Science Publishers, т.1-5 (1989) и дополнительные тома; «Organic Reactions», Wiley & Sons: New York, т.1-40 (1991), которые включены в данное описание в качестве ссылок. Исходные производные индола, использованные в данном описании, являются коммерческими или их получают

стандартными методами, как описано в книге «The Chemistry of Indoles», Sundberg R.J., Academic Press, New York (1970). Следующие схемы синтезов приведены для иллюстрации некоторых способов, с использованием которых получают указанные соединения по настоящему изобретению, причем специалистам в данной области техники представляется очевидным, что можно использовать различные модификации указанных схем, представленных в данном описании.

Исходные и промежуточные соединения, показанные на схемах синтезов, при необходимости выделяют и очищают с использованием стандартных методов, включающих, без ограничения перечисленным, фильтрацию, дистилляцию, кристаллизацию, хроматографию и т.п. Чистоту таких соединений определяют по стандартным характеристикам, включающим физические константы и данные спектрального анализа.

Если не указано иное, то реакции, представленные в данном описании, предпочтительно проводят при атмосферном давлении и температуре в диапазоне от приблизительно -78°C до приблизительно 150°C , более предпочтительно от приблизительно 0°C до приблизительно 125°C , и наиболее предпочтительно при приблизительно комнатной температуре, например при приблизительно 20°C .

Соединения формулы Ia получают, как показано на схеме A, где X, n, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 определены в данном контексте.

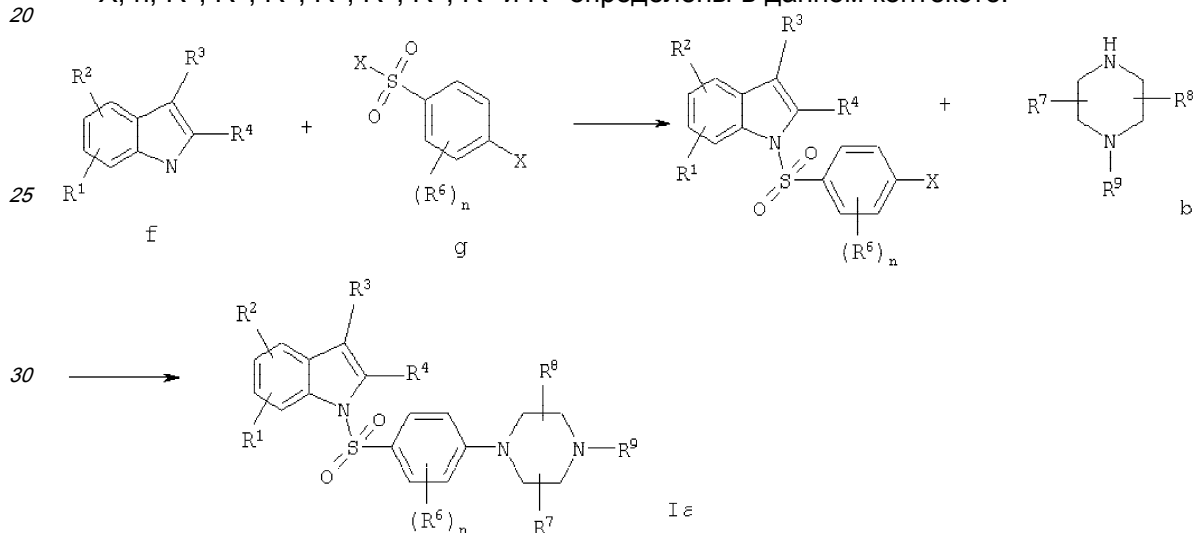
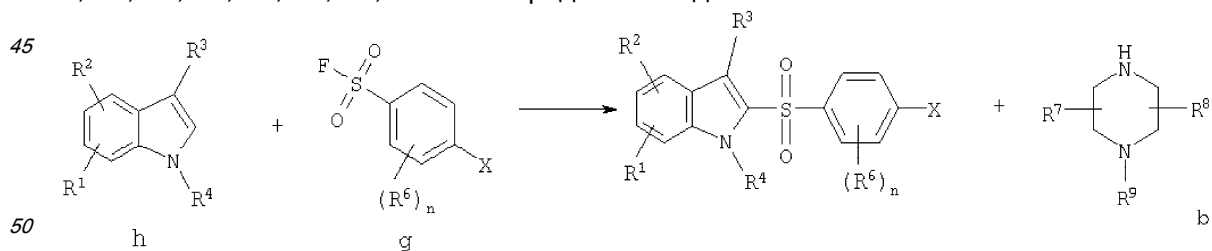


Схема A

Как показано на схеме A, 1-(4-галогенбензолсульфонил)-1H-индол получают при взаимодействии соединения индола f с 4-галогенфенилсульфонилгалогенидом g, содержащим необходимый заместитель(и) R, в щелочных условиях. Затем 1-(4-галогенбензолсульфонил)-1H-индол с обрабатывают избытком пиперазина b в полярном апротонном растворителе, при этом получают соответствующий 1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол формулы Ia.

Соединения формулы Ib получают по методике, показанной на схеме B, где X, n, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 определены в данном контексте.



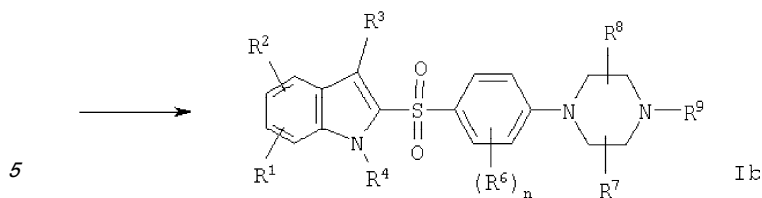


Схема В

10 Как показано на схеме В, индол *h* обрабатывают алкиллитием или другим сильным основанием в безводном полярном апротонном растворителе при охлаждении смесью сухой лед/ацетон, при этом получают соответствующий анион индола (не показан) при депротонировании в положении 2. Если в соединении *h* R^4 означает водород, то используют пригодную удаляемую защитную группу для защиты атома азота в составе индольного цикла. Затем 4-галогенфенилсульфонилфторид *g* добавляют непосредственно к аниону соединения индола *h*, при этом получают 2-(4-галогенбензолсульфонил)-1Н-индол *g*. Затем при обработке 2-(4-галогенбензолсульфонил)-1Н-индола *g* избытком пиперазина *b* получают соответствующий 2-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол формулы Ib.

15 Соединения формулы Ic получают по методике, показанной на схеме С, где X, n, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 определены в данном контексте.

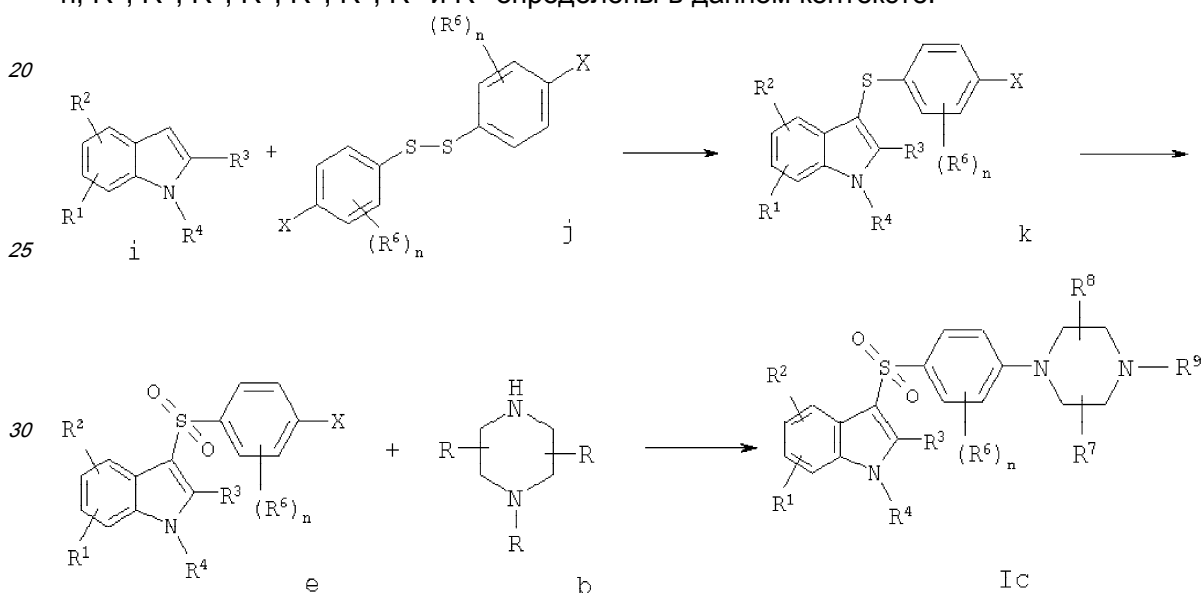


Схема С

40 Как показано на схеме С, соединение индола *i* взаимодействует с 4-галогенфенилдисульфидом *j* в присутствии гидроксида щелочного металла или аналогичного сильного основания в сухом полярном апротонном растворителе, при этом получают 3-(4-галогенфенилсульфонил)-1Н-индол *k*. В методике, показанной на схеме С, R^4 в соединении *i* предпочтительно означает водород. Затем соединение *k* обрабатывают пероксидом или аналогичным окислителем, при этом получают 3-(4-галогенбензолсульфонил)-1Н-индол *e*. При обработке 3-(4-галогенбензолсульфонил)-1Н-индола *e* избытком пиперазина *b* получают 3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол формулы Ic. При необходимости введения алкильной группы R^4 в соединения формулы Ic, перед получением сульфанилпроизводного *k* проводят алкилирование по атому азота в положении 1 индольного цикла.

45 Специалистам в данной области техники представляется очевидным, что можно использовать различные модификации схем синтезов, описанных выше. Специалистам в данной области техники также очевидно, что некоторые соединения формулы I включают асимметрические центры. Таким образом, настоящее изобретение включает соединения формулы I, включающие все возможные стереоизомеры и геометрические изомеры, и включающие, кроме рацемических соединений, оптически активные изомеры. При необходимости получения индивидуального энантиомера соединения формулы I проводят

очистку конечного продукта или проводят стереоспецифичный синтез с использованием чистого изомера исходного соединения или любого пригодного промежуточного соединения. Очистку конечного продукта, промежуточного или исходного соединения проводят с использованием любого пригодного метода, известного в данной области

5 техники, например, по методикам, описанным в книгах «Stereochemistry of Carbon Compounds», E.L.Eliel (McGraw Hill, 1962) и «Tables of Resolving Agents», S.H.Wilen.

Соединения по настоящему изобретению характеризуются селективной аффинностью в отношении рецептора 5-HT₆, при этом предполагают, что такие соединения можно использовать для лечения определенных заболеваний ЦНС, таких как болезнь Паркинсона, 10 болезнь Гентигтона, тревога, депрессия, маниакальная депрессия, психозы, эпилепсия, обсессивно-компульсивный синдром, мигрень, болезнь Альцгеймера (улучшение когнитивной памяти), нарушения сна, нарушения функции питания, такие как анорексия и булимия, приступы паники, гиперактивный недостаток внимания (ADHD), недостаток внимания (ADD), синдром отмены приема наркотиков, таких как кокаин, этанол, никотин и 15 бензодиазепин, шизофрения и другие нарушения, связанные со спинномозговыми травмами и/или травмами головы, такими как гидроцефалия, и другие заболевания, нарушения или состояния, вызванные или связанные иным образом с рецептором 5-HT₆ или другими рецепторами 5-HT. Предполагают также, что такие соединения можно использовать при лечении определенных заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких 20 как нарушение функции кишечника или синдром раздраженной толстой кишки (IBS).

Фармакологические свойства соединений по настоящему изобретению определяли по известным в данной области техники методам. Методы определения аффинности исследуемых соединений к рецептору 5-HT₆ *in vitro* с использованием связывания радиоактивных лигандов и функциональных методов анализа описаны в примере 5.

25 Настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие по крайней мере одно соединение по настоящему изобретению, или отдельный изомер, рацемическую или нерацемическую смесь изомеров или фармацевтически приемлемую соль или ее сольватную форму в комбинации с по крайней мере одним фармацевтически приемлемым носителем и необязательно другими терапевтическими и/или 30 профилактическими ингредиентами.

Соединения по настоящему изобретению вводят в терапевтически эффективном количестве любым стандартным способом введения лекарственных препаратов аналогичного назначения. Пригодные суточные дозы составляют обычно от 1 до 500 мг, предпочтительно от 1 до 100 мг и наиболее предпочтительно от 1 до 30 мг, в 35 зависимости от ряда факторов, таких как тяжесть заболевания, подлежащего лечению, возраст и относительное состояние субъекта, активность используемого соединения, способ и форма введения, симптомы, предназначенные для лечения, мнение и опыт лечащего врача. Лечащий врач может определить терапевтически эффективное количество соединений по настоящему изобретению для лечения данного заболевания без 40 проведения дополнительных экспериментов на основе своей квалификации и с использованием описания настоящего изобретения.

Соединения по настоящему изобретению вводят в виде фармацевтических композиций, включая пригодные композиции для перорального (включая щечный и подъязычный), ректального, назального, местного, внутривещного, вагинального или парентерального 45 (включая внутримышечный, внутриаириальный, интратекальный, подкожный и внутривенный) способа введения, или в форме, пригодной для введения ингаляцией или вдвванием. Предпочтительным способом введения обычно является пероральный с использованием режима введения подходящей суточной дозы в соответствии с тяжестью заболевания.

50 Соединение или соединения по настоящему изобретению в комбинации с одним или более стандартных адьювантов, носителей или разбавителей можно использовать в форме фармацевтической композиции или стандартных лекарственных форм. Фармацевтические композиции и стандартные лекарственные формы включают

стандартные ингредиенты в стандартном соотношении, в присутствии или отсутствии дополнительных активных соединений или составных частей, причем стандартная доза включает любое пригодное эффективное количество активного ингредиента, соизмеримое с используемым диапазоном требуемой суточной дозы. Фармацевтические композиции можно использовать в виде твердых веществ, таких как таблетки или наполненные капсулы, полутвердых веществ, порошков, составов замедленного высвобождения или жидкостей, таких как растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры или наполненные капсулы для перорального применения, или в виде суппозитория для ректального или вагинального введения, или в виде стерильных растворов для инъекций для парентерального использования. Примерами стандартной дозы являются составы, содержащие приблизительно 1 мг активного ингредиента или, прежде всего, от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг на 1 таблетку.

Соединения по настоящему изобретению получают в виде широкого спектра стандартных доз для перорального введения. Фармацевтические композиции и дозы в качестве активного компонента включают соединение или соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли. Фармацевтически приемлемые носители включают твердые или жидкие вещества. Твердые формы включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердым носителем является одно или более веществ, которые используют также в качестве разбавителей, ароматизаторов, солюбилизаторов, замасливателей, суспендирующих агентов, связующих агентов, консервантов, агентов для дезинтеграции таблетки или в качестве инкапсулирующего материала. При получении порошков обычно используют в качестве носителя тонко измельченное твердое вещество в смеси с тонко измельченным активным компонентом. При получении таблеток активный компонент обычно смешивают с носителем, обладающим необходимой связывающей способностью, в подходящем соотношении и прессуют его в требуемую форму определенного размера. Порошки и таблетки предпочтительно содержат от приблизительно 1 до приблизительно 70% активного соединения. Пригодные носители включают, без ограничения перечисленным, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, воск с низкой температурой плавления, масло какао и т.п. Термин «получение» включает смешивание активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, при этом получают капсулу, в которой активный компонент, в присутствии или отсутствии носителя покрыт носителем, который связан с активным компонентом. Используют также облатки и лепешки. В качестве твердых форм, пригодных для перорального введения, используют таблетки, порошки, капсулы, пилюли, облатки и лепешки.

Другие формы, подходящие для перорального введения, включают жидкие формы, включающие эмульсии, сиропы, эликсиры, водные растворы, водные суспензии, или твердые формы, которые предназначены для превращения непосредственно перед применением в жидкие формы. Эмульсии получают в растворах, например в водных растворах пропиленгликоля, или эмульсии могут содержать эмульгаторы, например, такие как лецитин, сорбитмоноолеат или аравийская камедь. Водные растворы получают растворением активного компонента в воде и добавлением пригодных красителей, ароматизаторов, стабилизаторов и загустителей. Водные суспензии получают диспергированием тонко измельченного активного компонента в воде в присутствии вязкого материала, такого как природная или синтетическая камедь, смолы, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и другие известные суспендирующие агенты. Твердые формы включают растворы, суспензии и эмульсии и содержат, кроме активного компонента, красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферные растворы, искусственные и природные подсластители, диспергирующие агенты, загустители, солюбилизаторы и т.п.

Соединения по настоящему изобретению предназначены для получения составов для парентерального введения (например, с использованием инъекции, например, струйного

или непрерывного вливания) в виде стандартных доз в апмуглах, предварительно наполненных шприцах, контейнерах малого объема и контейнерах, содержащих несколько доз и консервант. Композиции можно также получать в различной форме, такой как суспензии, растворы или эмульсии в масле или воде, например водные растворы полиэтиленгликоля. Примеры масляных или неводных носителей разбавителей, растворителей или связующих включают пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла (например, оливковое масло) и органические сложные эфиры для инъекций (например, этилолеат) и содержат вспомогательные агенты, такие как консерванты, увлажнители, эмульгаторы или суспендирующие агенты, стабилизаторы и/или диспергирующие агенты. В другом случае активный ингредиент может представлять собой порошок (полученный при выделении в стерильных условиях твердого вещества или лиофилизацией из раствора), предназначенный для смешивания перед использованием с подходящим связующим, например стерильной апиогенной водой.

Соединения по настоящему изобретению предназначены для получения составов для местного нанесения на кожу в виде мазей, кремов или лосьонов или чрескожного пластыря. Мази и кремы получают, например, на водной или масляной основе, с добавлением подходящего загустителя и/или желирующего агента. Лосьоны получают на водной или масляной основе и они обычно содержат один или более эмульгаторов, стабилизаторов, диспергирующих агентов, суспендирующих агентов, загустителей или красителей. Композиции, пригодные для местного введения в ротовую полость, включают лепешки, содержащие активные агенты на ароматизированной основе, обычно, с использованием сахарозы, аравийской камеди или трагаканта, пастилки, содержащие активный ингредиент на инертной основе, такой как желатин, глицерин или сахароза и аравийская камедь, и растворы для полоскания рта, включающие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Соединения по настоящему изобретению можно получить в виде суппозитория. Сначала расплавляют воск с низкой температурой плавления, такой как смесь глицеридов жирных кислот или кокосовое масло, а затем активный компонент равномерно диспергируют, например, при перемешивании. Затем расплавленную гомогенную смесь выливают в формы подходящего размера, где смесь охлаждается и затвердевает.

Соединения по настоящему изобретению используют для вагинального введения в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих наряду с активным ингредиентом носители, известные в данной области техники. Соединения по настоящему изобретению используют для введения интраназальным способом в виде растворов или суспензий для введения непосредственно в носовую полость при использовании стандартных средств, например капельниц, пипеток или распылителей. Композиции содержат одну или несколько доз. В последнем случае с использованием капельницы или пипетки пациенту вводят соответствующий, предварительно определенный объем раствора или суспензии. В случае использования спрея применяют, например, дозирующий пульверизатор.

Соединения по настоящему изобретению используют также для аэрозольного введения, прежде всего, в дыхательные пути и включая введение интраназальным способом. При этом соединение обычно характеризуется малым размером частиц, например приблизительно 5 мкм или менее. Такой размер частиц получают методами, известными в данной области техники, например методом с использованием микронной мельницы. Активный ингредиент помещают в упаковку под давлением с подходящим газом-вытеснителем, таким как хлорфторуглерод (ФХУ), например дихлордифторметан, трихлорфторметан, или дихлортетрафторэтан, или диоксид углерода, или другой подходящий газ. Аэрозоль может также содержать поверхностно-активное вещество, такое как лецитин. Дозу лекарственного средства отмеряют с помощью дозирующего клапана. В другом варианте активные ингредиенты получают в форме сухого порошка, например смеси порошка соединения с подходящей порошкообразной основой, такой как лактоза, крахмал, производные крахмала, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза и

поливинилпирролидон (ПВП). Порошок-носитель образует гель в носовой полости. Порошкообразную композицию можно получить в виде стандартной лекарственной формы, например в виде капсул или картриджей, например в виде желатиновых или блистерных упаковок, из которых порошок вводят с помощью ингалятора.

При необходимости лекарственные составы получают с использованием энтеросолюбильных покрытий, предназначенных для замедленного или контролируемого высвобождения активного ингредиента. Например, соединения по настоящему изобретению перерабатывают в чрескожные или подкожные системы доставки. Такие системы введения предпочтительно используют в таких случаях, когда ключевым фактором является согласие пациента с данным курсом лечения. Соединения в составе чрескожных систем доставки, как правило, нанесены на твердый носитель, приклеиваемый к коже. Некоторые соединения смешивают с активатором проникновения, например, с продуктом Azone (1-додецилазациклопептан-2-он). Системы для замедленного введения лекарственного средства вводят в подкожный слой хирургическим способом или с использованием инъекции. При подкожном введении соединение покрывают жирорастворимой мембраной, например капсулой из силиконового каучука, или из биodeградебельного полимера, например полимолочной кислоты.

Фармацевтические препараты предпочтительно получают в форме стандартных доз. В такой форме препарат разделен на стандартные дозы, содержащие определенное количество активного компонента. Формой стандартных доз является упаковка, содержащая препарат в виде дискретных частиц, содержащих определенное количество препарата, такая как упаковка таблеток, капсул и упаковка флаконов или ампул, содержащих порошок. Кроме того, формой стандартных доз является капсула, таблетка, облатка или пастилка, или упаковка, содержащая определенное количество указанных форм.

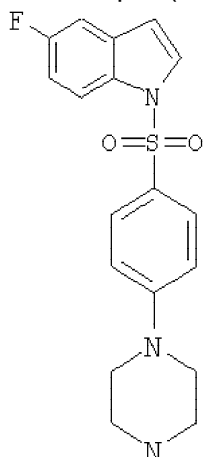
Другие пригодные формы фармацевтических носителей и их составы описаны в книге «Remington: The Science and Practice of Pharmacy», под ред. E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19^{oe} издание, Easton, Pennsylvania (1995). Представленные фармацевтические препараты, содержащие соединения по настоящему изобретению, описаны в примере 4.

Примеры

Следующие примеры получения препаратов представлены для более подробного описания настоящего изобретения. Следующие примеры приведены только для иллюстрации и не ограничивают объем и сущность изобретения.

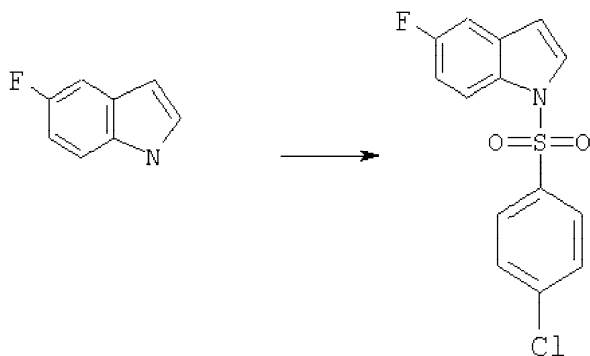
Пример 1

5-Фтор-1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол



Стадия 1

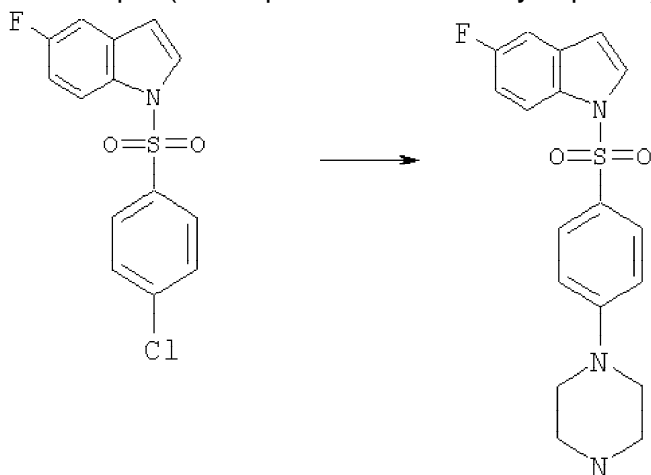
1-(4-Хлорбензолсульфонил)-5-фтор-1H-индол



Смесь 5-фториндола (1,0 г, 7,4 ммоль), 4-хлорбензолсульфонилхлорида (1,6 г, 7,6 ммоль), гидросульфата тетра-н-бутиламмония (0,05 г), 4н. гидроксида натрия (5 мл, 20 ммоль) и толуола (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь разбавляли 10 мл воды и экстрагировали 25 мл этилацетата. Органический слой промывали 10 мл воды, 10 мл насыщенного хлорида натрия и затем сушили (над безводным сульфатом магния). Раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из диэтилового эфира/гексана, при этом получали 1-(4-хлорбензолсульфонил)-5-фтор-1Н-индол (1,74 г), $t_{пл}=108-109^{\circ}\text{C}$.

Стадия 2

5-Фтор-1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол



Раствор 1-(4-хлорбензолсульфонил)-5-фтор-1Н-индола (0,210 г, 0,7 ммоль) и безводного пиперазина (0,3 г, 3,4 ммоль) в диметилсульфоксиде (3,0 мл) нагревали при 100°C в закрытой пробирке в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли 15 мл воды и экстрагировали 20 мл этилацетата. Органический слой промывали тремя порциями воды по 10 мл, 10 мл насыщенного хлорида натрия, сушили (над сульфатом магния) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из этилацетата/гексана, при этом получали 5-фтор-1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол (0,123 г), $t_{пл}=77-78^{\circ}\text{C}$.

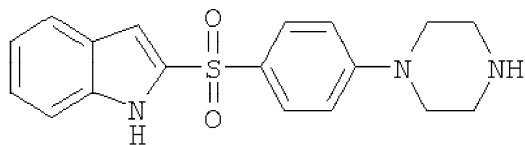
Следующие соединения получали аналогично тому, как описано выше в примере 1, но при замене 5-фториндола на стадии 1 на другие соответствующие индолы:

- 4-бром-1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол,
- 5-метокси-1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол,
- 1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол,
- 5-фтор-1-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1Н-индол,
- 3-хлор-5-метокси-2-метил-1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол.

5-Фтор-1-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1Н-индол получали аналогично тому, как описано выше в примере 1, но при замене пиперазина на стадии 2 на N-метилпиперазин.

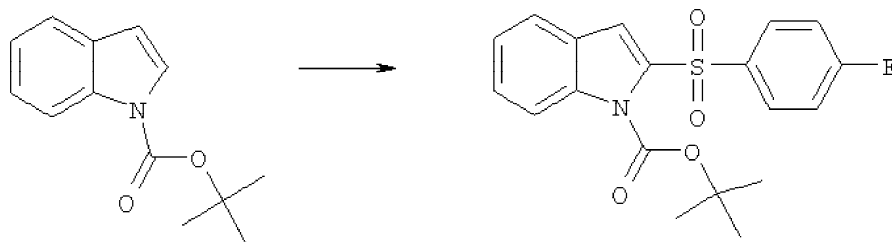
Пример 2

2-(4-Пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол



Стадия 1

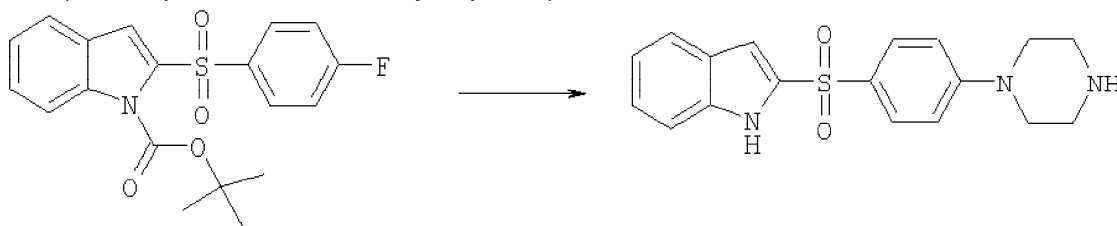
Трет-бутиловый эфир 2-(4-фторбензолсульфонил)индол-1-карбоновой кислоты



Раствор трет-бутилового эфира 1-индолкарбоновой кислоты (1,88 г, 8,65 ммоль) в 100 мл безводного ТГФ охлаждали в атмосфере аргона до -78°C с использованием бани сухой лед/ацетон. К смеси медленно добавляли с помощью шприца свежеприготовленный коммерческий (фирмы Aldrich) 1,7 М раствор $t\text{-BuLi}$ в пентане (10,2 мл, 17,3 ммоль, 2,0 экв.). При этом цвет раствора изменялся от светло-янтарно-красного цвета до темно-оранжево-бордового цвета. После завершения добавления реакцию смесь перемешивали в течение 45 мин при -78°C и затем к реакционной смеси медленно добавляли 4-фторбензолсульфонилфторид, при этом поддерживали температуру реакционной смеси ниже -65°C . После завершения добавления реакционную смесь выдерживали при температуре от -78°C до -75°C в течение 20 мин, нагревали до комнатной температуры и выдерживали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в 500 мл насыщенного раствора NH_4Cl , разбавляли 500 мл EtOAc и интенсивно перемешивали. Органический слой светло-янтарно-оранжевого цвета отделяли, промывали соевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. После упаривания растворителя получали масло темно-янтарного цвета, которое очищали хроматографией на силикагеле (элюент: градиент 10% EtOAc /гексан, затем CHCl_3), при этом получали трет-бутиловый эфир 2-(4-фторбензолсульфонил)индол-1-карбоновой кислоты (1,40 г, 3,73 ммоль, 43,1%) в виде масла янтарного цвета, которое затем затвердевало при хранении, при этом получали твердое вещество светло-красновато-коричневого цвета, $t_{\text{пл.}} = 88-93^{\circ}\text{C}$.

Стадия 2

2-(4-Пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол

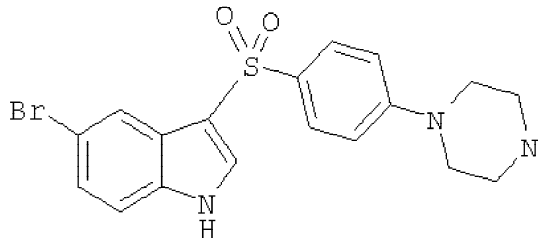


Вос-защитную группу в составе трет-бутилового эфира 2-(4-фторбензолсульфонил)индол-1-карбоновой кислоты (0,530 г, 1,41 ммоль), полученного на стадии 1, удаляли при перемешивании в 3 мл конц. ТФУ при комнатной температуре. При перемешивании цвет реакционной смеси изменялся на светло-бордовый. ТФУ удаляли при добавлении 25 мл толуола и упаривании азеотропной смеси растворитель/ТФУ. Указанную операцию повторяли, затем маслообразный остаток растворяли в 5 мл DMF , помещали в закрытую пробирку и добавляли твердый пиперазин (0,61 г, 7,06 ммоль, 5 экв.), пробирку закрывали и реакционную смесь нагревали при 100°C (температура водяной бани) в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 400 мл этилацетата, затем промывали последовательно насыщенным

раствором NaHCO_3 , водой, соевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. После упаривания растворителя получали стеклообразное вещество янтарного цвета, которое обрабатывали безводным диэтиловым эфиром. К раствору добавляли гексан (25 мл), при этом после растирания получали небольшое количество твердого вещества. Смесь охлаждали до 0°C с использованием ледяной бани и после фильтрации в вакууме получали твердое вещество грязно-белого цвета. После высушивания получали 2-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол (0,150 г, 0,44 ммоль, выход 31,1%), $t_{\text{пл.}}=246-248,5^\circ\text{C}$; МС: (М+Н) 342.

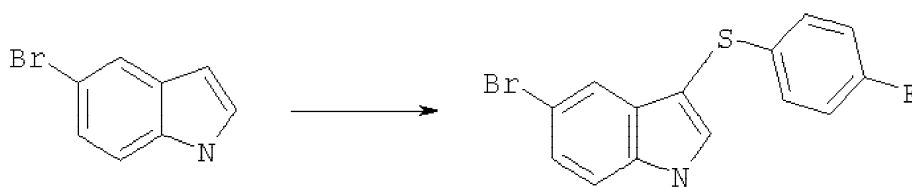
Пример 3

5-Бром-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол



Стадия 1

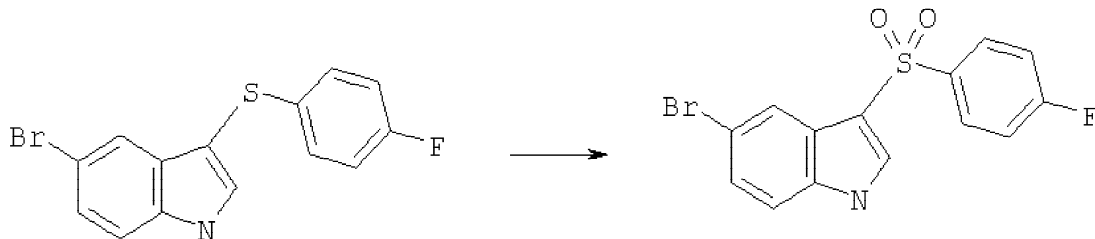
5-Бром-3-(4-фторфенилсульфанил)-1H-индол



К перемешиваемой смеси гидроксида натрия (100%, 0,156 г, 6,5 ммоль) и сухого N,N-диметилформамида (12 мл) добавляли 5-броминдол (0,98 г, 5 ммоль). Через 5 мин добавляли 4-фторфенилдисульфид (1,4 г, 5,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Смесь разбавляли 50 мл воды и экстрагировали 25 мл диэтилового эфира. Органический слой промывали 1,5 М карбонатом натрия (5 мл, 7,5 ммоль), 5 мл воды, сушили (над сульфатом магния) и концентрировали при пониженном давлении, при этом получали 5-бром-3-(4-фторфенилсульфанил)-1H-индол (1,34 г).

Стадия 2

5-Бром-3-(4-фторбензолсульфонил)-1H-индол

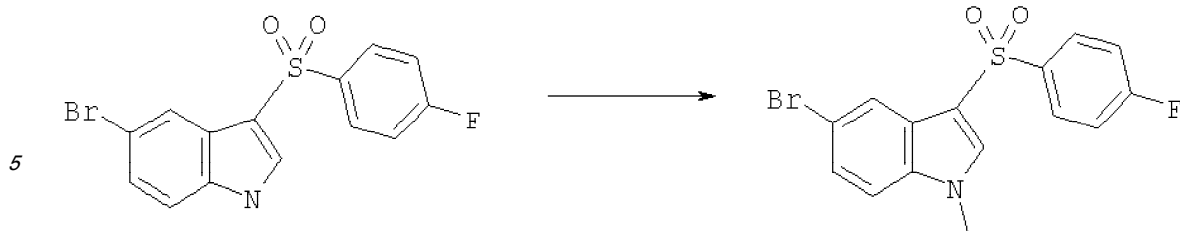


5-Бром-3-(4-фторфенилсульфанил)-1H-индол (1,34 г, 4,16 ммоль), полученный на стадии 1, суспендировали в муравьиной кислоте (20 мл). К полученной суспензии добавляли 30% перекись водорода (0,94 г, 8,3 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли 80 мл воды и экстрагировали 100 мл этилацетата. Органический слой промывали 1,5 М карбонатом натрия (20 мл, 30 ммоль), сушили (над сульфатом магния) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из эфира/гексана, при этом получали 5-бром-3-(4-фторбензолсульфонил)-1H-индол (1,4 г, 4,0 ммоль), $t_{\text{пл.}}=163-164^\circ\text{C}$.

Стадия 3

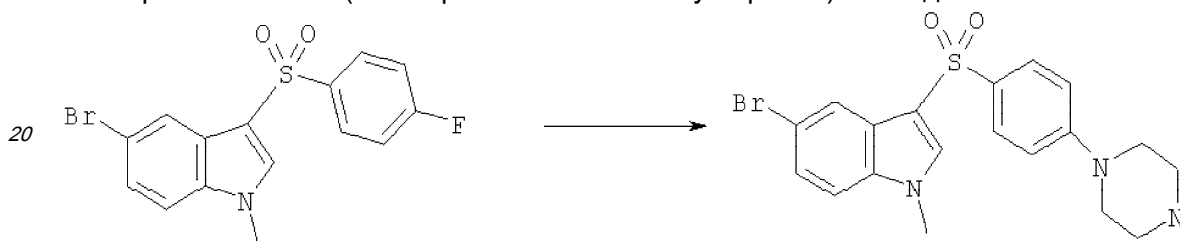
5-Бром-3-(4-фторбензолсульфонил)-1-метил-1H-индол



К перемешиваемому раствору 5-бром-3-(4-фторбензолсульфонил)-1H-индола (0,315 г, 0,89 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли 1 М трет-бутоксид калия/ТГФ (1,0 мл, 1,0 ммоль). Через 10 мин добавляли иодметан (0,16 г, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем пропускали через слой силикагеля (230-400 меш) (элюент: 50% этилацетат/гексан). Элюат концентрировали при пониженном давлении, при этом получали 5-бром-3-(4-фторбензолсульфонил)-1-метил-1H-индол.

Стадия 4

5-Бром-1-метил-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол



5-Бром-3-(4-фторбензолсульфонил)-1-метил-1H-индол (0,30 г, 0,85 ммоль) смешивали с пиперазином (0,34 г, 4 ммоль) и метилсульфоксидом (3 мл). Смесь нагревали при 120°C в закрытой пробирке в течение 3 ч. Смесь разбавляли 10 мл воды, полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из хлороформа/бензола, при этом получали 5-бром-1-метил-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол (0,302 г, 0,695 ммоль), МС: (М+Н) 436.

Следующие соединения получали аналогично тому, как описано выше в примере 3, но при замене 5-броминдола на стадии 1 на другие соответствующие индолы:

- 1-метил-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
- 6-хлор-1-метил-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол.

Следующие соединения получали аналогично тому, как описано выше в примере 3, но стадию 3 исключали и стадию 4 проводили непосредственно после стадии 2 (при использовании различных соответствующих индолов на стадии I):

- 5-бром-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
- 3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
- 6-хлор-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
- 4-хлор-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
- 5-метокси-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
- 5-хлор-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
- 7-хлор-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
- 7-бром-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
- 4-бром-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
- 5-бром-3-(3-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
- 5-иод-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
- 6-бром-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол.

Следующие соединения получали аналогично тому, как описано выше в примере 3, но стадию 3 исключали и стадию 4 проводили непосредственно после стадии 2 и при замене пиперазина на N-метилпиперазин (при использовании различных соответствующих индолов на стадии I):

- 3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1H-индол,

7-бром-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1Н-индол,
6-бром-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1Н-индол,
5-йод-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1Н-индол,
4-бром-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1Н-индол.

5 Следующие соединения получали аналогично тому, как описано выше в примере 3, но стадию 3 исключали и стадию 4 проводили непосредственно после стадии 2 (при использовании различных соответствующих индолов на стадии 1) и при замене 4-фторфенилдисульфида на стадии 1 на соответствующие дисульфиды:

10 5-хлор-3-(3-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол,
5-хлор-3-(2-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол,
3-(2-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол,
3-(3-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол,
5-бром-3-(2-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1Н-индол.

15 Следующие соединения получали аналогично тому, как описано выше в примере 3, но стадию 3 исключали и стадию 4 проводили непосредственно после стадии 2 (при замене пиперазина на N-метилпиперазин), при использовании различных соответствующих индолов на стадии 1 и при замене 4-фторфенилдисульфида на стадии 1 на соответствующие фенилдисульфиды:

20 5-бром-3-[2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1Н-индол,
5-хлор-3-(3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1Н-индол,
5-бром-3-(3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1Н-индол,
3-(3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1Н-индол,
5-хлор-3-(2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1Н-индол,
3-(2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1Н-индол,
25 5-бром-3-(2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1Н-индол.

Пример 4

30 Фармацевтические препараты, предназначенные для доставки различными способами, представлены в следующих таблицах. Термины "активный ингредиент" или "активное соединение", использованные в данном описании в таблицах, означают одно или более соединений формулы I.

Композиция для перорального введения	
Ингредиент	% мас./мас.
Активный ингредиент	20,0%
Лактоза	79,5%
Стеарат магния	0,5%

35

Ингредиенты смешивают и распределяют по капсулам, содержащим приблизительно 100 мг каждая, при этом одна капсула соответствует приблизительно общей суточной дозе.

Композиция для перорального введения	
Ингредиент	% мас./мас.
Активный ингредиент	20,0%
Стеарат магния	0,5%
Кросскармелоза натрия	2,0%

40

Ингредиент		% мас./мас.
"Лактоза		76,5%
ПВП (поливинилпирролидон)		1,0%

45

Ингредиенты смешивают и гранулируют с использованием растворителя, такого как метанол. Затем состав сушат и формуют в таблетки (содержащие приблизительно 20 мг активного соединения) на соответствующей машине для формования таблеток.

Композиция для перорального введения	
Ингредиент	Количество
Активное соединение	1,0 г
Фумаровая кислота	0,5 г
Хлорид натрия	2,0 г
Метилпарабен	0,15 г

50

Пропилпарабен	0,05 г
Гранулированный сахар	25,5 г
Сорбит (70% раствор)	12,85 г
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 г
Ароматизатор	0,035 мл
Красители	0,5 мг
Дистиллированная вода	q.s. (до) 100 мл

Ингредиенты смешивают с образованием суспензии для перорального введения.

Композиции для парентерального введения	
Ингредиент	% мас./мас.
Активный ингредиент	0,25 г
Хлорид натрия	До образования изотонического раствора
Вода для инъекций	100 мл

Активный ингредиент растворяют в порции воды для инъекций. Добавляют необходимое количество хлорида натрия при перемешивании, при этом получают изотонический раствор. Раствор доводят остатком воды для инъекций до необходимого объема, фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,2 мкм и упаковывают в стерильных условиях.

Композиции для суппозиториев	
Ингредиент	% мас./мас.
Активный ингредиент	1,0%
Полиэтиленгликоль 1000	74,5%
Полиэтиленгликоль 4000	24,5%

Смесь ингредиентов расплавляют и перемешивают на паровой бане, затем выливают в формы, содержащие 2,5 г общей массы.

Композиции для местного применения	
Ингредиенты	г
Активное соединение	0,2-2
Спан 60	2
Твин 60	2
Минеральное масло	5
Вазелин	10
Метилпарабен	0,15
Пропилпарабен	0,05
ВНА (бутилированный гидроксизанизол)	0,01
Вода	q.s. 100

Все ингредиенты, за исключением воды, смешивают и нагревают до приблизительно 60°C при перемешивании. Затем при интенсивном перемешивании добавляют достаточное количество воды при приблизительно 60°C до образования эмульсии и затем добавляют воду q.s. приблизительно до 100 г.

Для применения в качестве спреев для назального введения готовят несколько водных суспензий, содержащих от приблизительно 0,025 до 0,5% активного соединения. Композиции необязательно содержат неактивные компоненты, такие как, например, микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, декстроза и т.п. Для доведения pH до необходимой величины можно добавлять хлористоводородную кислоту. Композиции для спреев для назального введения можно вводить при использовании дозирующего пульверизатора, причем при одном нажатии на клапан можно ввести приблизительно 50-100 мкл композиции. Обычный режим введения включает 2-4 введения каждые 4-12 ч.

Пример 5

Исследование связывания с радиоактивным лигандом

Связывающую активность соединений по настоящему изобретению определяли in vitro следующим методом:

Повторные эксперименты по определению связывания с лигандом проводили при

конкурентном связывании с [3H]LSD в мембранах клеток HEK293, устойчиво экспрессирующих рекомбинатный рецептор 5-HT6 человека.

Все исследования проводили в буферном растворе, содержащем 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgSO₄, 0,5 mM ЭДТУ, 1 mM аскорбиновой кислоты, pH 7,4 при 37°C в реакционной смеси

5 объемом 250 мкл. Пробирки, содержащие [3H] LSD (5 нМ), конкурентный лиганд и мембраны, инкубировали на качалке с водяной баней в течение 60 мин при 37°C, фильтровали через фильтры Packard GF-B (предварительно пропитанные 0,3% ПЭИ) с использованием устройства для сбора клеток Packard для 96-луночного планшета и 3 раза промывали ледяным 50 mM Tris-HCl. Количество связанного [3H] LSD определяли по
10 радиоактивности (имп./мин) на счетчике Packard TopCount.

Степень замещения [3H]LSD в участках связывания рассчитывали по логистическому уравнению с 4-мя параметрами с использованием зависимости связывания от концентрации:

15
$$\text{Связывание} = \text{исходный уровень} + (B_{\max} - \text{исходный уровень}) / (1 + 10^{-\text{наклон Хилла} (\log[\text{лиганд}] - \log IC_{50}))$$

где наклон Хилла означает угловой коэффициент, [лиганд] означает концентрацию конкурентного радиоактивного лиганда и IC₅₀ означает концентрацию радиоактивного лиганда, при которой происходит специфическое связывание на 50% от максимально
20 возможного связывания радиоактивного лиганда. В числителе указано специфическое связывание, т.е. разность между параметром B_{max} и исходным уровнем.

Соединения формулы I исследовали методом, описанным в данном примере.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что указанные соединения являются селективными антагонистами 5-HT6, как показано ниже:

25

30

35

40

45

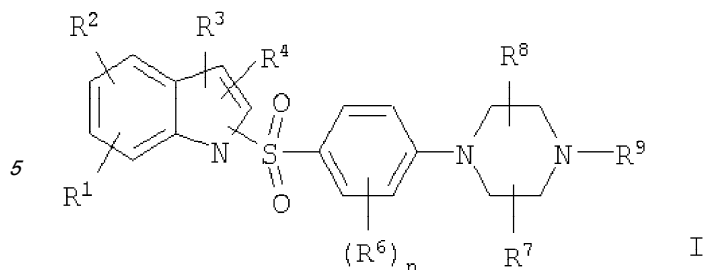
50

№	Структура	Название	pKi	Пример
1		5-фтор-1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол	9,0	1
4		1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол	9,05	1
21		5-иод-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1H-индол	9,15	3
26		3-(2-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол	9,32	3
27		3-(3-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол	9,36	3
29		5-бром-3-(2-Хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол	9,54	3
35		5-хлор-3-(2-Хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол	9,61	3

Несмотря на то, что настоящее изобретение описано со ссылкой на специфические варианты воплощения, следует понимать, что специалисты в данной области техники могут предложить другие варианты и эквиваленты, не выходя за пределы сущности и объема изобретения. Кроме того, возможны другие модификации в пределах сущности и объема настоящего изобретения в зависимости от конкретных случаев, материала, композиции, способа, стадии или стадий способа. Все такие модификации включены в объем прилагаемой формулы изобретения.

Формула изобретения

1. Соединение формулы



10 где R^1 и R^2 каждый независимо означает водород, галоген, алкокси,
 R^3 и R^4 каждый независимо означает водород, галоген, алкил,
 n равно от 0 до 4,
 R^6 в каждом конкретном случае означает водород или галоген,
 R^7 и R^8 каждый означает водород,
 R^9 означает водород, алкил,
 15 или индивидуальный изомер, рацемическая или нерацемическая смесь изомеров, или их
 фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Соединение формулы I по п.1,

где R^1 и R^2 каждый независимо означает водород, галоген или алкокси,

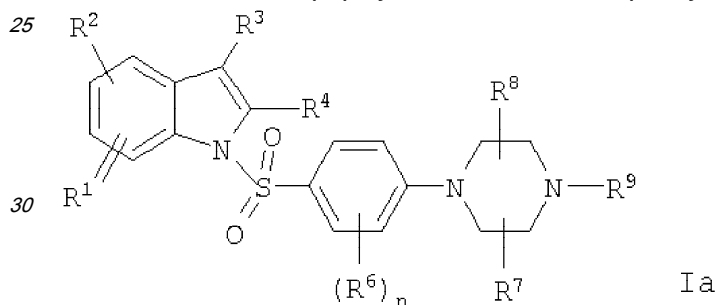
R^3 и R^4 каждый независимо означает водород, галоген или алкил,

n равно 1 и R^6 означает водород или галоген,

R^7 и R^8 означают водород, а

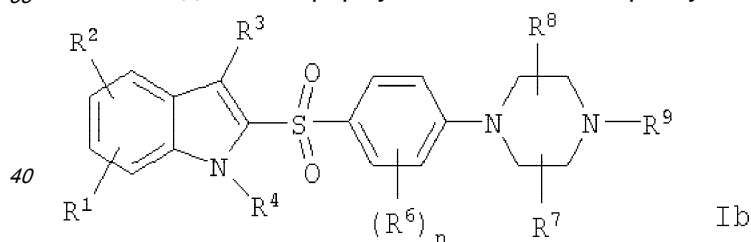
R^9 означает водород или алкил.

3. Соединение формулы I по п.1, в котором указанное соединение имеет формулу



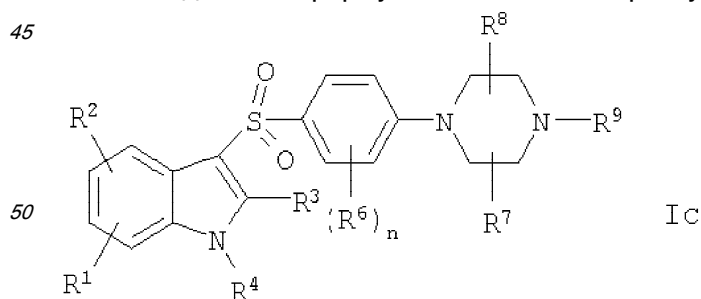
35 где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 определены в п.1.

4. Соединение формулы I по п.1, в котором указанное соединение имеет формулу



45 где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 определены в п.1.

5. Соединение формулы I по п.1, в котором указанное соединение имеет формулу



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 определены в п.1.

6. Соединение формулы Ia по п.3, где R¹ и R² каждый независимо означает водород, галоген или алкокси, R³ означает водород или галоген, R⁴ означает водород или алкил, R⁶, R⁷ и R⁸ означают водород, а R⁹ означает водород или алкил.

7. Соединение формулы Ia по п.6, где R¹ и R² каждый независимо означает водород, фтор, бром или метокси, R³ означает водород или хлор, R⁴ означает водород или метил, R⁶, R⁷ и R⁸ означают водород, а R⁹ означает водород или метил.

8. Соединение формулы Ia по п.7, где соединение означает
5-фтор-1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
4-бром-1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
5-метокси-1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
5-фтор-1-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1H-индол,
3-хлор-5-метокси-2-метил-1-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол.

9. Соединение формулы Ib по п.4, где R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ означают водород.

10. Соединение формулы Ib по п.9, где соединение означает
2-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол.

11. Соединение формулы Ic по п.5, где R¹ и R² каждый независимо означает водород, галоген или алкокси, R³ означает водород, R⁴ означает водород или алкил, n равно 1, R⁶ означает водород или галоген, R⁷ и R⁸ означают водород, а R⁹ означает водород или алкил.

12. Соединение формулы Ic по п.11, где R¹ и R² каждый независимо означает водород, фтор, хлор, бром, йод или метокси, R³ означает водород, R⁴ означает водород или метил, n равно 1, R⁶ означает водород или хлор, R⁷ и R⁸ означают водород, а R⁹ означает водород или метил.

13. Соединение формулы Ic по п.12, где соединение означает
5-бром-1-метил-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
5-бром-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
1-метил-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
6-хлор-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
4-хлор-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
5-метокси-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
5-хлор-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
7-хлор-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
6-хлор-1-метил-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1H-индол,
7-бром-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1H-индол,
7-бром-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
7-бром-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
6-бром-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1H-индол,
5-иод-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1H-индол,
4-бром-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1H-индол,
4-бром-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
5-иод-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
6-бром-3-(4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
3-(2-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
3-(3-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
5-бром-3-[2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил]-1H-индол,
5-бром-3-(2-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
5-хлор-3-(3-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
5-хлор-3-(3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1H-индол,
3-(3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1H-индол,

5-бром-3-(3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1H-индол,
5-бром-3-(3-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
5-хлор-3-(2-хлор-4-пиперазин-1-илбензолсульфонил)-1H-индол,
5-хлор-3-(2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1H-индол,
5 3-(2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1H-индол,
5-бром-3-(2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензолсульфонил)-1H-индол.

14. Фармацевтическая композиция, проявляющая аффинность в отношении рецептора 5-HT₆, включающая терапевтически эффективное количество по крайней мере одного соединения по пп.1-13 в смеси с одним или более фармацевтически приемлемых
10 носителей.

15

20

25

30

35

40

45

50