



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 697 24 142 T2 2004.06.03

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 946 539 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 697 24 142.4

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP97/07159

(96) Europäisches Aktenzeichen: 97 954 929.2

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 98/027081

(86) PCT-Anmeldetag: 15.12.1997

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 25.06.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 06.10.1999

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 13.08.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 03.06.2004

(30) Unionspriorität:

9626377 19.12.1996 GB

9700901 17.01.1997 GB

9722757 27.10.1997 GB

(73) Patentinhaber:

SmithKline Beecham p.l.c., Brentford, Middlesex,
GB

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(51) Int Cl.⁷: C07D 333/34

C07D 295/135, C07D 285/14, C07D 307/79,
C07D 215/36, C07D 209/30, C07D 261/10,
C07D 333/62, C07D 211/70, C07D 409/04,
C07D 409/12

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE

(72) Erfinder:

BROMIDGE, Steven Mark, Harlow CM19 5AW, GB;
KING, Francis David, Harlow Essex CM19 5AW,
GB; WYMAN, Paul Andrian, Harlow Essex CM19
5AW, GB

(54) Bezeichnung: SULFONAMID-DERIVATE, VERFAHREN ZUR IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG
ALS ARZNEIMITTEL

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingereicht, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

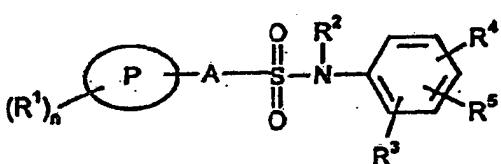
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft Verbindungen mit pharmakologischer Aktivität, Verfahren zu ihrer Herstellung, Zusammensetzungen, die sie enthalten, und ihre Verwendung zur Behandlung von ZNS-Störungen.

[0002] EP-A-0 021 580 und EP-A-0 076 072 beschreiben Sulfonamidderivate, von denen offenbart wird, dass sie anti-arrhythmische Aktivität aufweisen. Eine strukturell davon verschiedene Klasse von Verbindungen ist jetzt gefunden worden, von denen man fand, dass sie antagonistische Wirkung auf den 5HT₆-Rezeptor haben. Man glaubt, dass 5HT₆-Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung von bestimmten ZNS-Störungen wie Angstzuständen, Depression, Epilepsie, zwanghaften Persönlichkeitsstörungen, Migräne, zur Verbesserung des kognitiven Gedächtnisses, z. B. zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit, Schlafstörungen, Eßstörungen, wie Anorexie und Bulimie, Panikattacken, Entzug nach Drogenmissbrauch, wie von Kokain, Ethanol, Nikotin und Benzodiazepinen, Schizophrenie, und auch Störungen, die mit spinalem Trauma und/oder Kopfverletzungen einhergehen, wie Hydrocephalus, potentiell von Nutzen sind. Man erwartet von den erfindungsgemäßen Verbindungen auch, dass sie zur Behandlung von bestimmten GI (gastrointestinalen)-Störungen wie IBS (Reizdarm) von Nutzen sind.

[0003] Die vorliegende Erfindung stellt daher, in einer ersten Ausführungsform, eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz davon bereit:



(I)

wobei:

P eine Phenyl-, Naphthylgruppe, ein bicyclischer heterocyclischer Ring ist, oder ein 5- bis 7-gliedriger heterocyclischer Ring ist, welcher jeweils 1 bis 4 aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel ausgewählte Heteroatome enthält;

A eine Einfachbindung, ein C₁₋₆-Alkylen- oder ein C₁₋₆-Alkenylenrest ist;

R¹ ein Halogenatom, ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen substituierter C₁₋₆-Alkyrest, ein C₃₋₆-Cycloalkyl-, COC₁₋₆-Alkyl-, C₁₋₆-Alkoxyrest, eine OCF₃-, eine Hydroxygruppe, ein Hydroxy-C₁₋₆-alkyl-, ein Hydroxy-C₁₋₆-alkoxy-, ein C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxyrest, eine Nitro-, eine Aminogruppe, ein C₁₋₆-Alkylamino- oder Di-C₁₋₆-allcylaminorest, eine Cyanogruppe ist, oder R¹ eine Phenyl-, eine Naphthylgruppe, ein bicyclischer heterocyclischer Ring ist, oder ein 5- bis 7-gliedriger heterocyclischer Ring ist, welcher jeweils 1 bis 4 aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel ausgewählte Heteroatome enthält;

n gleich 0, 1; 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

R² ein Wasserstoffatom, ein C₁₋₆-Alkyl- oder Aryl-C₁₋₆-alkyrest ist;

R³ ein Rest R⁵ ist, oder zusammen mit R⁵ eine Gruppe (CH₂)₂O oder (CH₂)₃O bildet, oder R³ mit R² verbunden ist, um eine Gruppe (CH₂)₂ oder (CH₂)₃ zu bilden;

R⁴ ein gegebenenfalls durch einen C₁₋₆-Alkyrest substituierter N-Piperazinring ist; und

R⁵ ein Wasserstoff-, ein Halogenatom, ein C₁₋₆-Alkyl-, ein C₃₋₆-Cycloalkyl-, ein COC₁₋₆-Alkyl-, ein C₁₋₆-Alkoxyrest, eine Hydroxygruppe, ein Hydroxy-C₁₋₆-alkyl-, ein Hydroxy-C₁₋₆-alkoxy-, ein C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxyrest, eine Nitro-, eine Trifluormethyl-, eine Cyanogruppe oder ein Arykest ist;

wobei ein Arylest eine Phenyl- oder Naphthylgruppe bedeutet.

[0004] C₁₋₆-Alkylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein, ob allein oder als Teil einer anderen Gruppe. Allgemein bevorzugte Alkyreste sind Methyl- und Ethylgruppen.

[0005] Wenn P ein bicyclischer heterocyclischer Ring ist, schliessen geeignete Beispiele Benzothiophen, Chinolin oder Isochinolin ein. Wenn P ein 5- bis 7-gliedriger, heterocyclischer Ring ist, schliessen geeignete Beispiele eine Thienyl-, Furyl-, Pyrrolyl-, Triazolyl-, Diazolyl-, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Oxadiazolyl-, Isothiazolyl-, Isoxazolyl-, Thiadiazolyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyrrolidinyl- und Pyrazinylgruppe ein. Die heterocyclischen Ringe können an den Rest des Moleküls über jedes geeignete Kohlenstoffatom oder, wenn vorhanden, ein Stickstoffatom gebunden sein.

[0006] Vorzugsweise ist P eine Phenyl-, eine Thiophen-, eine Benzothiophen- oder eine Naphthylgruppe.

[0007] Vorzugsweise ist A eine Einfachbindung, eine Ethylengruppe oder eine Gruppe -CH=CH-. Am meisten bevorzugt ist A eine Einfachbindung.

[0008] Wenn R¹ eine heterocyclische Gruppe ist, schliessen geeignete Beispiele die oben genannten ein. Vorzugsweise ist R¹ ein Halogenatom oder ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen substituierter C₁₋₆-Alkyrest, zum Beispiel eine Methylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe.

[0009] Vorzugsweise ist n gleich 0, 1, 2 oder 3, insbesondere 1 oder 2.

[0010] Geeigneterweise ist R² ein Wasserstoffatom oder ein C₁₋₆-Alkylrest. Vorzugsweise ist R² ein Wasserstoffatom.

[0011] Es ist ersichtlich, dass, wenn R³/R⁵-Gruppen miteinander verbunden sind, beide Gruppen an benachbarte Kohlenstoffatome des Phenylringes gebunden sein müssen. Vorzugsweise ist R³ eine Gruppe R⁵, insbesondere ein Wasserstoffatom.

[0012] Vorzugsweise ist R⁴ in meta-Stellung bezüglich der Sulfonamidbindung. Mögliche Substituenten für diese Ringe, die an Kohlenstoff- und/oder Stickstoffatomen vorliegen können, schliessen insbesondere ein Methylgruppe ein. Stärker bevorzugt ist R⁴ eine unsubstituierte Piperazingruppe.

[0013] R⁵ ist vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkoxyrest, am meisten bevorzugt eine Methoxygruppe. Vorzugsweise befindet sich R⁵ in para-Stellung bezüglich der Sulfonamidbindung.

[0014] Eine bevorzugte Bedeutung für P-A ist Benzo[b]thiophen-2-yl oder Benzo[b]thiophen-3-yl, gegebenenfalls substituiert mit einer oder zwei R¹-Gruppen, besonders 5-Chlor-3-methyl-benzo[2]thiophen-2-yl.

[0015] Besondere erfundungsgemäße Verbindungen schließen ein:

4-Brom-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-thiophensulfonamid,
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-5-(pyridin-2-yl)-2-thiophensulfonamid,
 2,5-Dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-thiophensulfonamid,
 4-Brom-S-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-thiophensulfonamid,
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 3-Brom-S-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-thiophensulfonamid,
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzylsulfonamid,
 2-Brom-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 3-Brom-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 3-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4-methylbenzolsulfonamid,
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-trans-styrolsulfonamid,
 3,4-Dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 3,5-Dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-[2,1,3]benzothiadiazol-4-sulfonamid,
 5-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-methyl-2-benzothiophensulfonamid;
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-methyl-5-nitrobenzolsulfonamid,
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-trifluormethylbenzolsulfonamid,
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid,
 2,5-Dimethoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 4-Fluor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 4-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 4-Iod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 4-Ethyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 4-Isopropyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 4-tert-Amyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4-trifluormethoxybenzolsulfonamid,
 4-n-Butoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4-methylbenzolsulfonamid,
 5-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-thiophensulfonamid,
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-1-naphthalinsulfonamid,
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-naphthalinsulfonamid,
 5-(Dimethylamino)-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-1-naphthalinsulfonamid,
 4-Brom-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzolsulfonamid,
 4-Methoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 4-n-Butyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 4-Amino-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 2-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 3-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 2,3,4-Trichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 4-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2,5-dimethylbenzolsulfonamid,
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-methylbenzolsulfonamid,
 2,5-Dibrom-3,6-difluor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2,3,5,6-tetramethylbenzolsulfonamid,
 5-Chlor-2-methoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,

3-Fluor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
3,4-Difluor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
4-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-nitrobenzolsulfonamid,
3-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-methylbenzolsulfonamid,
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-8-chinolinsulfonamid,
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4-phenylbenzolsulfonamid,
3,4-Dimethoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3,5-dimethyl-4-isoxazolsulfonamid,
4-Brom-N-[4-methoxy-3-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
2,3-Dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
5-Iod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-methylbenzolsulfonamid,
3-Iod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
3-Iod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4-methylbenzolsulfonamid,
5-Chlornaphthalin-2-sulfonsäure[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
5-Chlornaphthalin-1-sulfonsäure[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
4-Chlornaphthalin-1-sulfonsäure[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
7-Chlornaphthalin-1-sulfonsäure[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
5-Chlor-2-methylbenzo[b]thiophen-3-sulfonsäure[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
Benzofuran-2-sulfonsäure[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
1-Methyl-1H-indol-2-sulfonsäure[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
5-Pyridin-2-ylthiophen-2-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
N-(4-Methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)-3-trifluormethylbenzolsulfonamid,
3-Iod-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
3,5-Dimethylisoxazol-4-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
3,5-Dichlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
2,5-Dibrom-3,6-difluor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
Naphthalin-1-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
2-Brom-5-chlorthiophen-2-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
2-Chlor-4-fluor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
3-Brom-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
3-Chlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
5-Chlornaphthalin-2-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
4-Brom-S-chlorthiophen-2-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
2,5-Dichlorthiophen-3-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid
4-Brom-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
5-Chlor-2-methylbenzo[b]thiophen-3-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
1-Methyl-1H-indol-2-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
Benzofuran-2-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
Naphthalin-2-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
5-Chlornaphthalin-1-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
4-Chlor-2,5-dimethyl-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
3,4-Dichlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
3-Chlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)-4-methylbenzolsulfonamid,
2-Trifluormethyl-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
4-Iod-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
4-tert-Butyl-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
Naphthalin-1-sulfonsäure[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid,
Thiophen-2-sulfonsäure[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid,
5-Chlorthiophen-2-sulfonsäure[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid,
5-Pyridin-2-ylthiophen-2-sulfonsäure[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid,
2,5-Dichlorthiophen-3-sulfonsäure[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid,
4-Brom-S-chlorthiophen-2-sulfonsäure[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid,
3-Brom-S-chlorthiophen-2-sulfonsäure[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid,
4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzolsulfonamid,
5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid,
Naphthalin-2-sulfonsäure[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid,
3-Brom-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzolsulfonamid,
3,5-Dichlor-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzolsulfonamid,
4-tert-Butyl-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzolsulfonamid,

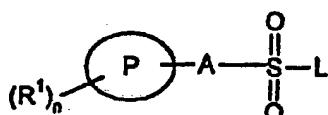
2,5-Dibrom-3,6-difluor-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzolsulfonamid,
 2,5-Dibrom-3,6-difluor-N-(7-piperazin-1-yl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzolsulfonamid,
 4-Chlor-2,5-dimethyl-N-(7-piperazin-1-yl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzolsulfonamid,
 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure[4-hydroxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl) phenyl]amid,
 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure[4-ethoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-phenyl]amid,
 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure[4-isopropoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
 Naphthalin-2-sulfonsäure[2-brom-5-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure[4-chlor-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
 Naphthalin-2-sulfonsäure[4-Brom-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
 1-(5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol,
 1-(5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-5-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol,
 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure[4-methoxy-2-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure[2-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
 1-(5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-5-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indolhydrochlorid,
 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure[3-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
 Naphthalin-2-sulfonsäure[3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
 und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

[0016] Die Verbindungen der Formel (I) können Säureadditionssalze mit Säuren, wie mit herkömmlichen, pharmazeutisch verträglichen Säuren bilden, zum Beispiel Maleinsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Salicylsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Mandelsäure, Weinsäure und Methansulfonsäure.

[0017] Die Verbindungen der Formel (I) können auch Solvate bilden, wie Hydrate, und die Erfindung erstreckt sich auch auf diese Formen. Wenn hier darauf Bezug genommen wird, versteht es sich, daß der Ausdruck „Verbindung der Formel (I)“ auch diese Formen einschließt.

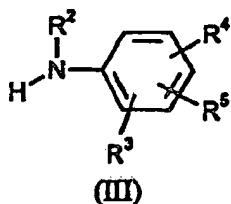
[0018] Bestimmte Verbindungen der Formel (I) können als stereoisomere Formen existieren, einschließlich Diastereomere und Enantiomere, und die Erfindung erstreckt sich auf jede dieser stereoisomeren Formen und Gemische davon, einschließlich Racemate. Die verschiedenen stereoisomeren Formen können voneinander durch die üblichen Verfahren getrennt werden, oder jedes gegebene Isomer kann durch sterospezifische oder asymmetrische Synthese erhalten werden. Die Erfindung erstreckt sich auch auf jede tautomere Form und Gemische davon.

[0019] Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon bereit, welches das Kuppeln einer Verbindung der Formel (II):



(III)

in welcher R¹, n, P und A wie in Formel (I) definiert oder geschützte Derivate davon sind und L eine Abgangsgruppe ist, mit einer Verbindung der Formel (III):



(III)

in welcher R², R³, R⁴ und R⁵ wie in Formel (I) definiert oder geschützte Derivate davon sind, umfasst, und gegebenenfalls nachfolgend:

- Entfernen jeglicher Schutzgruppen,
- Umwandeln von Verbindungen der Formel (I), in welchen R⁴ einen NH-Piperazinrest darstellt, in Verbindungen der Formel (I), in welchen R⁴ einen N-C₁₋₆-Alkyl-Piperazinrest darstellt, durch Alkylierung,
- Bilden eines pharmazeutisch verträglichen Salzes.

[0020] Geeignete Abgangsgruppen schließen ein Halogenatom ein, insbesondere ein Chloratom. Die Umset-

zung der Verbindungen der Formeln (II) und (III) wird durch Zusammenmischen der zwei Reagenzien ausgeführt, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel, wie Aceton. Eine derartige Umsetzung kann in Gegenwart einer Base ausgeführt werden.

[0021] Es ist dem Fachmann ersichtlich, daß es nötig sein kann, bestimmte Gruppen zu schützen. Geeignete Schutzgruppen und Verfahren zu ihrer Anbringung und Entfernung sind auf dem Fachgebiet der Organischen Chemie üblich, wie z. B. die in Greene T. W. „Protective groups in organic synthesis“ New York, Wiley (1981) beschriebenen. Zum Beispiel schließen geeignete Schutzgruppen für die Piperazinringgruppe die Gruppen BOC, COCl₃, COCF₃ und die Methylgruppe ein, wobei Letztere durch Behandlung mit 1-Chlorethylchlorformiat nach Standardverfahren entfernt werden kann.

[0022] N-substituierte Piperazinreste können nach Standardverfahren durch Alkylierung der passenden NH-Piperazin-Verbindung hergestellt werden.

[0023] Verbindungen der Formeln (II) und (III) sind im Handel erhältlich oder können nach bekannten Verfahren oder analog zu bekannten Verfahren hergestellt werden.

[0024] Pharmazeutisch verträgliche Salze können üblicherweise durch Umsetzung mit der passenden Säure oder dem passenden Säurederivat hergestellt werden.

[0025] Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze haben Aktivität als 5HT₆-Rezeptor-Antagonisten, und man glaubt, dass sie potentiell von Nutzen zur Behandlung von bestimmten ZNS-Störungen wie Angstzuständen, Depression, Epilepsie, zwanghafte Persönlichkeitsstörungen, Migräne, Alzheimer'-Krankheit (Verbesserung des kognitiven Gedächtnisses), Schlafstörungen (einschließlich Störungen des circadianen Rhythmus'), Essstörungen, wie Anorexie und Bulimie, Panikattacken, Entzug nach Drogenmißbrauch, wie von Kokain, Ethanol, Nikotin und Benzodiazepinen, Schizophrenie, und auch Störungen, die mit spinalem Trauma und/oder Kopfverletzungen einhergehen, wie Hydrocephalus. Von erfindungsgemäßen Verbindungen erwartet man auch, dass sie bei der Behandlung von bestimmten GI-Störungen, wie IBS, von Nutzen sind.

[0026] Daher stellt die Erfindung auch eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung als therapeutische Substanz, insbesondere zur Behandlung oder Prophylaxe der oben genannten Störungen, bereit.

[0027] Die Erfindung stellt weiterhin ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe der oben genannten Störungen in Säugetieren, einschließlich des Menschen, bereit, welches das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon an den Leidenden umfaßt.

[0028] In einer anderen Ausführungsform stellt die Endung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe der oben genannten Störungen bereit.

[0029] Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Arzneimittel, welches eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst, bereit.

[0030] Ein endungsgemäßes Arzneimittel, welches durch Zusammenmischen, geeigneterweise bei Umgebungstemperatur und atmosphärischem Druck, hergestellt werden kann, wird normalerweise für die orale, parenterale oder rektale Verabreichung angepaßt und kann derartig in Form von Tabletten, Kapseln, oralen flüssigen Zubereitungen, Pulvern, Granulaten, Lutschtabletten, rekonstituierbaren Pulvern, injizierbaren oder infundierbaren Lösungen oder Suspensionen oder Suppositorien sein. Oral verabreichbare Zusammensetzungen sind generell bevorzugt.

[0031] Tabletten und Kapseln zur oralen Verabreichung können in Einzeldosenform sein und können übliche Exzipienten wie Bindemittel, Füllstoffe, Tablettengleitmittel, Sprengmittel und verträgliche Benetzungsmittel enthalten. Die Tabletten können nach den in der normalen pharmazeutischen Praxis gut bekannten Verfahren ummantelt sein.

[0032] Orale flüssige Zubereitungen können in Form von, zum Beispiel, wässrigen oder öligen Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirups oder Elixieren sein, oder können in Form eines Trockenprodukts zur Rekonstitution vor Anwendung mit Wasser oder anderen passenden Trägern sein. Derartige flüssige Zubereitungen können übliche Zusatzstoffe wie Suspensionsmittel, Emulgatoren, nicht-wässrige Träger (die eßbare Öle einschließen können), Konservierungsstoffe, und, wenn gewünscht, übliche Geschmacks- oder Farbstoffe enthalten.

[0033] Zur parenteralen Verabreichung werden flüssige Einzeldosenformen unter Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon und eines sterilen Trägers hergestellt. Abhängig vom verwendeten Träger und der verwendeten Konzentration kann die Verbindung entweder im Träger suspendiert oder gelöst sein. Bei der Herstellung von Lösungen kann die Verbindung zur Injektion gelöst und vor dem Abfüllen in ein geignetes Gefäß oder eine Ampulle und dem Versiegeln sterilfiltriert werden. Es ist vorteilhaft, wenn Hilfsstoffe wie Lokalanästhetika, Konservierungsstoffe und Puffermittel im Träger gelöst sind. Um die Stabilität zu erhöhen kann die Zusammensetzung, nachdem sie in ein Gefäß eingefüllt wurde, eingefroren werden und das Wasser unter Vakuum entfernt werden. Parenterale Suspensionen werden

im Wesentlichen auf die gleiche Weise hergestellt, außer daß die Verbindung im Träger suspendiert wird, anstatt gelöst zu werden und die Sterilisation nicht durch Filtration erreicht werden kann. Die Verbindung kann durch Exposition gegenüber Ethylenoxid vor der Suspendierung in einem sterilen Träger sterilisiert werden. Es ist von Vorteil, wenn ein oberflächenaktives Mittel oder Benetzungsmittel in der Zusammensetzung eingeschlossen ist, um die einheitliche Verteilung der Verbindung zu erleichtern.

[0034] Die Zusammensetzung kann von 0,1 bis 99 Gew.-%, vorzugsweise von 10 bis 60 Gew.-% des aktiven Materials, abhängig vom Verabreichungsverfahren, enthalten.

[0035] Die Dosis der zur Behandlung der vorher erwähnten Störungen verwendeten Verbindungen wird auf die übliche Weise mit der Stärke der Störung, dem Patientengewicht und anderen ähnlichen Faktoren variiieren. Trotzdem können, als generelle Leitlinie, Einzeldosen 0,05 bis 1000 mg, besser geeignet 0,05 bis 20,0 mg, zum Beispiel 0,2 bis 5 mg sein; derartige Einzeldosen können öfter als einmal täglich verabreicht werden, zum Beispiel zwei oder dreimal pro Tag, so daß die Gesamttdgesdosis im Bereich von etwa 0,5 bis 100 mg ist, und eine derartige Therapie kann sich über mehrere Wochen oder Monate hinweg erstrecken.

[0036] Wenn erfindungsgemäß verabreicht, werden keine unzumutbaren toxikologischen Wirkungen mit den erfindungsgemäßen Verbindungen erwartet.

[0037] Die folgenden Beschreibungen und Beispiele veranschaulichen die Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen.

Beschreibung 1

1-(2-Methoxy-5-nitrophenyl)piperazin (D 1)

[0038] Eine Lösung von 5 M Schwefelsäure (114 ml) wurde über 0,3 h hinweg zu 1-(2-Methoxyphenyl)piperazin (110 g) bei 0°C unter Rühren zugegeben. Zum eisgekühlten gerührten Brei wurde dann über 1,75 h hinweg konzentrierte Schwefelsäure (560 ml) zugegeben und die Temperatur wurde weitere 1,5 h lang beibehalten. Kaliumnitrat (71,5 g) wurde dann portionsweise über 1,5 h hinweg zum gerührten, kalten viskosen Gemisch gegeben, das dann 18 h lang stehengelassen wurde. Die Lösung wurde auf Eis (2 kg) geschüttet und das entstandene gekühlte Gemisch durch die Zugabe von 40% Natriumhydroxidlösung auf einen pH-Wert von 12 gebracht. Das ölige Gemisch wurde mit Ethylacetat (2 × 21) extrahiert und die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Wasser (3 l) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), zu einem Rückstand aufkonzentriert, der mit Diethylether (700 g) gerührt wurde, um die Titelverbindung (D 1) als einen gelben Feststoff zu ergeben. Schmelzpunkt 84–87°C (95 g, 70%). $\text{MH}^+ 238$.

Beschreibung 2

4-tert-Butoxycarbonyl-1-(2-methoxy-5-nitrophenyl)piperazin (D 2)

[0039] Zu einer gerührten, heterogenen Lösung von 1-(2-Methoxy-5-nitrophenyl)piperazin (D 1) (99,2 g) in Tetrahydrofuran (1,1 l) und Wasser (1,1 l) wurde eine Lösung von Di-tert-butyldicarbonat (91,3 g) in Tetrahydrofuran (300 ml) über 0,5 h hinweg zugegeben. Kaliumcarbonat (60,7 g) wurde dann portionsweise über 0,5 h hinweg zugegeben und das Gemisch bei Raumtemperatur 18 h lang gerührt. Das Ganze wurde aufkonzentriert, um das organische Lösungsmittel zu entfernen, und das entstandene Gemisch wurde mit Dichlormethan (2 × 1 l) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit Wasser (1 l) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und zu einem Rückstand aufkonzentriert, der mit Diethylether (500 ml) und Hexan (750 ml) gerührt wurde, um die Titelverbindung (D 2) als gelben Feststoff zu ergeben. Schmelzpunkt 136–7°C (125 g, 89%). $\text{MH}^+ 338$.

Beschreibung 3

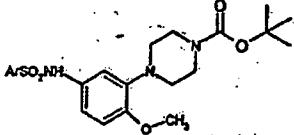
4-tert-Butoxycarbonyl-1-(5-amino-2-methoxyphenyl)piperazin (D 3)

[0040] Ein Brei von 10% Palladium auf Kohlenstoff (10 g) in einer Lösung von 4-tert-Butoxycarbonyl-1-(2-methoxy-5-nitrophenyl)piperazin (D 2) (124,5 g) in Ethanol (3,5 l) und Wasser (50 ml) wurde mit Wasserstoff bei Raumtemperatur und atmosphärischem Druck 18 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und das Filtrat aufkonzentriert, um die Titelverbindung (D 3) als einen Gummi (112 g, 99%) zu ergeben. $\text{MH}^+ 308$.

Beschreibung 4-14

Allgemeine Herstellung von 101-[4-Methoxy-3-(4-t-butoxycarbonyl-1-piperazinyl)phenyl]arylsulfonamiden (D 4-D 14)

[0041] Eine Lösung von 4-t-Butoxycarbonyl-1-(5-amino-2-methoxyphenyl)piperazin (D 3) (15.6 mmol), Diisopropylethylamin (15.6 mmol) und das passende Arylsulfonylchlorid (15.6 mmol) in Dichlormethan (100 ml) wurde bei Raumtemperatur 18 h lang gerührt. Das Gemisch wurde aufkonzentriert und der Rückstand auf Silikagel chromatographiert, wobei mit einem Dichlormethan/Methanol-Gradienten eluiert wurde, um die folgenden, reinen Titelprodukte zu ergeben.

	MS (MH ⁺)
2-Chlor-4-fluor-N-[4-methoxy-3-(4-t-butoxycarbonyl-1-piperazinyl)phenyl]benzolsulfonamid (D 4)	*
3-Brom-N-[4-methoxy-3-(4-t-butoxycarbonyl-1-piperazinyl)phenyl]benzolsulfonamid (D 5)	*
3-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-t-butoxycarbonyl-1-piperazinyl)phenyl]benzolsulfonamid (D 6)	*
4-Brom-5-chlorthiophen-2-sulfonsäure[4-methoxy-3-(4-t-butoxycarbonyl-1-piperazinyl)phenyl]amid (D 7)	*
2,5-Dichlorthiophen-3-sulfonsäure[4-methoxy-3-(4-t-butoxycarbonyl-1-piperazinyl)phenyl]amid (D 8)	*
4-Brom-N-[4-methoxy-3-(4-t-butoxycarbonyl-1-piperazinyl)phenyl]benzolsulfonamid (D 9)	526/528
5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure[4-methoxy-3-(4-t-butoxycarbonyl-1-piperazinyl)phenyl]amid (D 10)	552/554
5-Chlor-2-methylbenzo[b]thiophen-3-sulfonsäure[4-methoxy-3-(4-t-butoxycarbonyl-1-piperazinyl)phenyl]amid (D 11)	552/554
Benzofuran-2-sulfonsäure[4-methoxy-3-(4-t-butoxycarbonyl-1-piperazinyl)phenyl]amid (D 12)	488
1-Methyl-1H-indol-2-sulfonsäure[4-methoxy-3-(4-t-butoxycarbonyl-1-piperazinyl)phenyl]amid (D 13)	501
5-Chlornaphthalin-2-sulfonsäure(4-methoxy-3-(4-t-butoxycarbonyl-1-piperazinyl)phenyl)amid (D 14)	*

* Intermediat, ohne Isolierung roh verwendet

Beschreibung 10

5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure(4-methoxy-3-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl)amid (D 10)

[0042] Pyridin (60 ml) wurde zu einer gerührten Lösung von 4-tert-Butoxycarbonyl-1-(5-amino-2-methoxyphenyl)piperazin (D 3) (112 g) in Dichlormethan (1 l) bei Raumtemperatur unter Argon gegeben. Zu dieser Lösung wurde über 0,75 h hinweg eine Lösung von 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonylchlorid (102.5 g) in Dichlormethan (2,1 l) gegeben und die violette Lösung 18 h lang gerührt. Das Gemisch wurde dann mit 1 M Salzsäurelösung (3 l) und Wasser (3 l) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), und zu einem Schaum aufkonzentriert, der mit Aceton (800 ml) und Wasser (800 ml) gerührt wurde, um die Titelverbindung (D 10) als einen bräunlichen Feststoff zu ergeben. Schmelzpunkt 100–103°C. (194,9 g, 97%). MH^+ 552/554.

Beschreibung 15

1-(2-Methoxy-5-nitrophenyl)-4-trichloracetylpirazin (D 15)

[0043] Eine Lösung von 5-Nitro-1-(2-methoxyphenyl)piperazin (D 1) (44 g) in Dichlormethan (300 ml) wurde einer gerührten Lösung von Trichloracetylchlorid (32 ml) in Dichlormethan (200 ml) über 0,25 h hinweg zugegeben. Nach 3 h wurde die Reaktionsmischung aufkonzentriert und der Rückstand aus Chloroform umkristallisiert, um die Titelverbindung (D 15) als einen gelben Feststoff zu ergeben. (43 g, 61%). Man fand MH^+ 382/384.

Beschreibung 16

1-(5-Amino-2-methoxyphenyl)-4-trichloracetylpirazin (D 16)

[0044] Eine Lösung von Zinnchloriddihydrat (27 g) in konzentrierter HCl (60 ml) wurde langsam einer gerührten Suspension von 1-(2-Methoxy-5-nitrophenyl)-4-trichloracetylpirazin (D 15) (15 g) in konzentrierter HCl/Ethanol (1 : 2, 120 ml) zugegeben. Nach 24 h wurde das Gemisch filtriert, mit Dichlormethan (600 ml) verdünnt und mit Na_2CO_3 -Lösung basisch gemacht. Die Schichten wurden getrennt, die organische Phase getrocknet, aufkonzentriert auf 1/3 des Volumens und mit 1 M etherischer HCl-Lösung angesäuert, um die Titelverbindung (D 16) als einen grünen Feststoff zu ergeben. (2,5 g, 15%). Man fand MH^+ 352.

Beschreibung 17

Cyclopropyl-[4-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-piperazin-1-yl]methanon (D 17)

[0045] Einer Lösung von 1-(2-Methoxy-5-nitrophenyl)-piperazin (500 mg, 2,1 mmol) in Dichlormethan (50 ml) bei 0°C wurde unter Argon Triethylamin (0,59 ml, 4,2 mmol) und Cyclopropancarbonylchlorid (2,1 mmol) zugegeben. Das Rühren wurde 12 h lang fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde in vacuo aufkonzentriert und zwischen gesättigtem wässrigem NaHCO_3 und Dichlormethan verteilt. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo aufkonzentriert, um die Titelverbindung (D 17) in 90% Ausbeute zu ergeben. Man fand MH^+ 306.

Beschreibung 18

[4-(2-Methoxy-5-nitrophenyl)-piperazin-1-yl]phenyl methanon (D 18)

[0046] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung des Verfahrens, das in D 17 beschrieben wurde, in 85% Ausbeute hergestellt, indem man Benzylchlorid verwendete. Man fand MH^+ 342.

Beschreibung 19

[4-(5-Amino-2-methoxyphenyl)-piperazin-1-yl]cyclopropylmethanon (D 19)

[0047] Eine Lösung von Cyclopropyl-[4-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-piperazin-1-yl]methanon (D 17) (1,8 mmol) in Ethanol wurde über einem 10% Palladium-auf-Kohle-Katalysator 2 h lang bei Raumtemperatur hydrogeniert, um die Titelverbindung in 91% Ausbeute zu ergeben. Man fand MH^+ 276.

Beschreibung 20

[4-(5-Amino-2-methoxyphenyl)-piperazin-1-yl]phenylmethanon (D 20)

[0048] Die Titelverbindung wurde in 95% Ausbeute hergestellt, unter Verwendung des in D 19 beschriebenen Verfahrens. Man fand $\text{MH}^+ 312$.

Beschreibung 26

1-(4-Brom-3-nitrophenyl)-4-methylpiperazin (D 26)

[0049] Eine Lösung von 1-Methyl-4-(3-nitrophenyl)piperazin (EP0533267A) (1.0 g; 4.5 mmol) in Eisessig (25 ml) wurde mit Brom (0,23 ml; 1 Äquivalent) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde bei 75°C über Nacht ge- röhrt, dann abgekühlt, filtriert und der gelbe, klebrige Feststoff zwischen Kaliumcarbonat (aq) und 2% Methanol in Dichlormethan verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und unter reduziertem Druck ver- dampft um die Titelverbindung (D 26) als viskoses oranges Öl zu hinterlassen. (928 mg, 68%) $\text{MH}^+ = 300/302$.

Beschreibung 27

2-Brom-5-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamin (D 27)

[0050] Eine Suspension von Eisenpulver (1,77 g, 31,6 mmol) in gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (140 ml) bei 100°C wurde tropfenweise mit einer Lösung von 1-(4-Brom-3-nitrophenyl)-4-methylpiperazin (D 26) (3.54 g, 11.8 mmol) in Methanol (70 ml) behandelt. Das Gemisch wurde eine weitere Stunde lang unter Rückfluss erhitzt und dann abgekühlt und zwischen Wasser und 3% Methanol in Dichlormethan verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und unter reduziertem Druck verdampft, um das Rohprodukt zu ergeben. Dieses wurde durch Chromatographie auf Silicagel gereinigt, wobei mit Methanol und Dichlormethan eluiert wurde, um die Titelverbindung (D 27) als einen weißen Feststoff zu ergeben. (2.18 g, 68%) $\text{MH}^+ = 270/272$.

Beschreibung 28

2-Methoxy-6-methylphenylamin (D 28)

[0051] Eine Lösung von 1-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzol (15.04 g, 0.09 mol) in Ethanol (250 ml) wurde über 10% Palladium auf Kohle (4 g) bei atmosphärischem Druck und bei Raumtemperatur 18 h lang hydrogeniert. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat unter reduziertem Druck verdampft, um die Ti- telverbindung (D 28) als ein bernsteinfarbenes Öl zu hinterlassen, welches beim Stehenlassen kristallisierte. (11.18 g, 91%). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.75–6.65 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (br s, 2H), 2.19 (s, 3H).

Beschreibung 29

1-(2-Methoxy-6-methyl)phenyl)-4-methylpiperazin (D 29)

[0052] Ein Gemisch aus 2-Methoxy-6-methylphenylamin (D 28) (3.62 g, 26.4 mmol), Mechlorethaminhydrochlorid (12.7 g, 66 mmol) und Kaliumcarbonat (15 g) in Chlorbenzol (90 ml) wurde 20 h lang unter Argon unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt und filtriert, das Filtrat unter reduziertem Druck verdampft, um die Titelverbindung (D 29) als ein rotes Öl zu hinterlassen, welches bei Stehenlassen langsam kristallisierte. (5.4 g, 93%) $\text{MH}^+ = 221$.

Beschreibung 30

1-(6-Methoxy-2-methyl-3-nitrophenyl)-4-methylpiperazin (D 30)

[0053] Eine Lösung von 1-(2-Methoxy-6-methylphenyl)-4-methylpiperazin (D 29) (6.2 g, 28 mmol) in konzen- trierter Schwefelsäure (50 ml) wurde portionsweise mit Kaliumnitrat (3,3 g, 33 mmol) über 5 min hinweg unter Beibehaltung der Temperatur bei 25–30°C behandelt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann zu Eis zugegeben und mit 40% Natriumhydroxidlösung basisch gemacht. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase getrocknet (Na_2SO_4) und unter reduziertem Druck ver-

dampft, um ein Rohprodukt zu ergeben. Reinigung durch Chromatographie auf Silicagel, wobei mit Methanol und Dichlormethan eluiert wurde, ergab die Titelverbindung (D 30) (4.56 g, 61%) $MH^+ = 266$.

Beschreibung 31

2-[3-Methoxy-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-6-nitrophenyl]ethanol (D 31)

[0054] Ein Gemisch aus 1-(6-Methoxy-2-methyl-3-nitrophenyl)-4-methylpiperazin (D 30) (360 mg, 1.36 mmol), trockenem Dimethylsulfoxid (3 ml), Paraformaldehyd (82 mg, 2.72 mmol) und Kalium-tert-butoxid (52 mg, 0.46 mmol) wurde 30 min lang bei 70–75 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), unter reduziertem Druck verdampft und durch Chromatographie auf Silicagel gereinigt, wobei mit Methanol und Dichlormethan eluiert wurde; um die Titelverbindung (D 31) als einen gelben Feststoff zu ergeben. (152 mg, 38%) $MH^+ = 296$.

Beschreibung 32

2-[6-Amino-3-methoxy-2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]ethanol (D 32)

[0055] Die Titelverbindung (D 32) wurde aus 2-[3-Methoxy-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-6-nitrophenyl]ethanol (D 31) (142 mg, 0.48 mmol) unter Verwendung des Verfahrens von Beschreibung 28 als klares Öl, das bei Stehenlassen kristallisierte, hergestellt. (94 mg, 74%) $MH^+ = 266$.

Beschreibung 33

4-Methoxy-2-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamin (D 33)

[0056] Die Titelverbindung (D 33) wurde aus 1-(6-Methoxy-2-methyl-3-nitrophenyl)-4-methylpiperazin (D 30) (150 mg, 0.56 mmol) unter Verwendung des Verfahrens von Beschreibung 28 als ein leicht bräunliches Pulver hergestellt. (78 mg, 59%) $MH^+ = 236$.

Beschreibung 34

1-(2-Methoxy-4-nitrophenyl)-4-methylpiperazin (D 34)

[0057] Eine Gemisch aus N-Methylpiperazin (216 mg, 2.15 mmol), 2-Brom-S-nitroanisol (1 g, 4.3 mmol), Kaliumcarbonat (447 mg, 3.23 mmol), Kupfer (I) bromid (86.6 mg, 0.30 mmol) in Pyridin (0.5 ml) und Toluol (2 ml) wurde über Nacht bei 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch zwischen Wasser und Ether verteilt und die wässrige Phase weiter mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und unter reduziertem Druck verdampft, um das Rohprodukt zu ergeben. Dieses wurde durch Chromatographie auf Silicagel gereinigt, wobei mit Methanol und Dichlormethan eluiert wurde um die Titelverbindung (D 34) als ein gelbbraunes Öl zu ergeben. (80 mg, 15%) $MH^+ = 252$.

Beschreibung 35

3-Methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamin (D 35)

[0058] Die Titelverbindung (D 35) wurde aus 1-(2-Methoxy-4-nitrophenyl)-4-methylpiperazin (D 34) (80 mg, 0.319 mmol) unter Verwendung des Verfahrens von Beschreibung 28 hergestellt. (50 mg, 71%) $MH^+ = 222$.

Allgemeine Herstellung von Aryl-N-(4-Methoxy-3-piperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochloriden an der Festphase

Beschreibung 40

Herstellung von 1-(2-Methoxy-5-nitrophenyl)piperazin-4-yl, gebunden an Merrifield-Harz

[0059] Eine Lösung von 1-(2-Methoxy-5-nitrophenyl)piperazin (9.7 g) in N-Methylpyrrolidin-2-on (NMP) (150 ml) wurde mit Chlormethylpolystyroldivinylbenzol-Harz (Merrifield, 150–300 mesh) 24 h lang unter Argon bei 60°C erhitzt. Das Harz wurde dann filtriert, gewaschen (NMP; Dichlormethan/Methanol-Gradient) und getrocknet und die Titelverbindung (6,9 g) zu ergeben, die direkt in Beschreibung 41 verwendet wurde.

Beschreibung 41

Herstellung von 1-(5-Amino-2-methoxyphenyl)piperazin-4-yl, gebunden an Merrifield-Harz

[0060] Eine Lösung von Zinnchloriddihydrat (9 g) in N,N-Dimethylformamid (DMF) (120 ml) wurde 72 h lang bei Raumtemperatur unter Argon mit dem Harz aus Beschreibung 40 (6,9 g) gerührt. Das Harz wurde filtriert, gewaschen (DMF; Dichlormethan/Methanol-Gradient) und getrocknet um die Titelverbindung (6,6 g) zu ergeben, die direkt in Beschreibung 42 verwendet wurde.

Beschreibung 42

Allgemeine Herstellung von Aryl-N-(4-methoxy-3-(4-polymethylpiperazin-1-yl)-benzolsulfonamid, gebunden an Merrifield-Harz

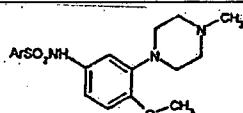
[0061] Eine Lösung von Arylsulfonylchlorid (0,4 mmol) und Diisopropylethylamin (1 mmol) in Dichlormethan (3 ml) wurde 24 h lang bei Raumtemperatur mit dem Harz (0,1 mmol) aus Beschreibung 41 geschüttelt. Das Harz wurde dann filtriert, gewaschen (Dichlormethan; Dichlormethan/Methanol-Gradient; Methanol) um die Titelverbindung zu ergeben, die direkt in den Beispielen 133–137 verwendet wurde.

Beispiel 1

N-[4-Methoxy-3-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]thiophen-2-ylsulfonamid

[0062] Eine Lösung von Thiophen-2-sulfonylchlorid (82 mg; 0.45 mmol) in Aceton (2 ml) wurde zu einer Lösung von 4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin (100 mg; 0.45 mmol) in Aceton (2 ml) gegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Der entstandene kristalline Feststoff wurde abfiltriert und mit Aceton, dann mit Diethylether, gewaschen, um die Titelverbindung als das Hydrochloridsalz zu ergeben. (153 mg; 84%). MS: m/z = 368.

[0063] Die folgenden Verbindungen wurden in einer ähnlichen Weise hergestellt.

 <chem>*N1CC[C@H]2[C@@H](C1)C(*)Oc3ccccc3S(=O)(=O)N2 </chem>	MS (MH^+)
4-Brom-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 2)	441
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-thiophensulfonamid (E 3)	368
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-5-(pyridin-2-yl)-2-thiophensulfonamid (E 4)	445
2,5-Dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-thiophensulfonamid (E 5)	436/438

4-Brom-5-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-thiophensulfonamid (E 6)	482
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 7)	362
3-Brom-5-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-thiophensulfonamid (E 8)	480/482
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzylsulfonamid (E 9)	376
2-Brom-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 10)	440/442
3-Brom-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 11)	440/442
3-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4-methylbenzolsulfonamid (E 12)	410
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]- <i>trans</i> -styrolsulfonamid (E 13)	388
3,4-Dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 14)	430
3,5-Dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 15)	430/432
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-[2,1,3]benzothiadiazol-4-sulfonamid (E 16)	420
5-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-methyl-2-benzothiophensulfonamid (E 17)	466
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-methyl-5-nitrobenzolsulfonamid (E 18)	421
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-trifluormethylbenzolsulfonamid (E 19)	430
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid (E 20)	430
2,5-Dimethoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 21)	422

4-Fluor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 22)	380
4-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 23)	396
4-Iod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 24)	488
4-Ethyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 25)	390
4- <i>tert</i> -Butyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 26)	418
4-Isopropyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 27)	404
4- <i>tert</i> -Amyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 28)	432
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4-trifluormethoxybenzolsulfonamid (E 29)	446
4-n-Butoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 30)	434
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4-methylbenzolsulfonamid (E 31)	376
5-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-thiophensulfonamid (E 32)	402
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-1-naphthalinsulfonamid (E 33)	412
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-naphthalinsulfonamid (E 34)	412
5-(Dimethylamino)-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-1-naphthalinsulfonamid (E 35)	455
4-Brom-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzolsulfonamid (E 36)	452/454

4-Methoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 37)	392
4-n-Butyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 38)	418
4-Amino-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 39)	377
2-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 40)	396
3-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 41)	396
2,3,4-Trichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 42)	464/466
4-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2,5-dimethylbenzolsulfonamid (E 43)	424
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-methylbenzolsulfonamid (E 44)	376
2,5-Dibrom-3,6-difluor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 45)	556
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2,3,5,6-tetramethylbenzolsulfonamid (E 46)	418
5-Chlor-2-methoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 47)	426
3-Fluor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 48)	380
3,4-Difluor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 49)	398
4-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-nitrobenzolsulfonamid (E 50)	441
3-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-methylbenzolsulfonamid (E 51)	410

N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-8-quinolinsulfonamid (E 52)	413
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4-phenylbenzolsulfonamid (E 53)	438
3,4-Dimethoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 54)	374
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3,5-dimethyl-4-isoxazolsulfonamid (E 55)	381
4-Brom-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 56)	454/456
2,3-Dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 57)	430
5-Iod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-methylbenzolsulfonamid (E 58)	502
3-Iod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 59)	488
3-Iod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4-methylbenzolsulfonanid (E 60)	502
5-Chlor-naphthalin-2-sulfonsäure[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid (E 61)	446
5-Chlor-naphthalin-1-sulfonsäure[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid (E 62)	446
4-Chlornaphthalin-1-sulfonsäure[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid (E 63)	446
7-Chlornaphthalin-1-sulfonsäure[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid (E 64)	446
5-Chlor-2-methylbenzo[b]thiophen-3-sulfonsäure[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid (E 65)	446
Benzofuran-2-sulfonsäure[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid (E 66)	402

1-Methyl-1H-indol-2-sulfonsäure[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid (E 67)	415
2,3-Dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 138)	430/432

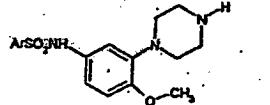
Herstellung von Aryl-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamiden

[0064] Diese Verbindungen wurden unter Verwendung eines der drei unten beschriebenen Allgemeinen Verfahren hergestellt.

Allgemeines Verfahren 1

[0065] Beispiele 68–75 wurden nach dem folgenden Allgemeinen Verfahren aus den korrespondierenden N-Methylpiperazin-Analoga hergestellt:

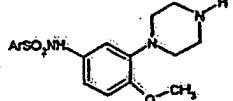
Eine Lösung von 1-Chlorethylchlorformiat (1.7 mmol) und das entsprechende N-[4-methoxy-3-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]arylsulfonamid (0.34 mmol) in 1,2-Dichlorethan (4 ml) wurde 0,75 h unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, mit Diisopropylethylamin (1.7 mmol) verdünnt und weitere 2,5 h lang unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde bis zu einem Rückstand aufkonzentriert, der in Methanol wieder gelöst, 1 h lang unter Rückfluß erhitzt und dann bei Raumtemperatur 24 h lang gerührt wurde. Das Gemisch wurde aufkonzentriert und der Rückstand zwischen Ethylacetat und wässriger Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die organische Schicht wurde getrocknet, auf einen Rückstand aufkonzentriert und durch Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt, wobei ein Methanol/Dichlormethan-Lösungsgradient verwendet wurde. Das Hydrochloridsalz des Produktes wurde hergestellt, indem man das von der Chromatographie erhaltene Reinmaterial in Aceton/Dichlormethan auflöste und mit etherischer HCl ansäuerte.

 <chem>*N(S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C(*)N2CCNCC2)Cc3ccc(cc3)C(*)N4CCNCC4</chem>	MS(MH ⁺)
5-Pyridin-2-ylthiophen-2-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid, (E 68)	431
N-(4-Methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)-3-trifluormethylbenzolsulfonamid (E 69)	416
3-Iod-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid (E 70)	474
3,5-Dimethylisoxazol-4-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid (E 71)	367
3,5-Dichlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid (E 72)	416/418
2,5-Dibrom-3,6-difluor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid (E 73)	542
Naphthalin-1-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid (E 74)	398
2-Brom-5-chlor-thiophen-2-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid (E 75)	466/468

Allgemeines Verfahren 2

[0066] Beispiele 76–86 wurden nach dem folgenden allgemeinen Verfahren aus den entsprechenden N-Boc-Derivaten (D 4–D 14) hergestellt:

Eine gerührte Lösung der passenden N-Boc-Derivate (D 4–D 14) (10,3 mmol) in Methanol (100 ml) und 1 M etherischem HCl (51,6 ml) wurden 1,5 h lang bei 60°C erhitzt. Das Gemisch wurde dann aufkonzentriert und der Rückstand mit Aceton gerührt, um die folgenden Titelverbindungen als Hydrochloridsalze zu ergeben.

	MS (MH^+)
2-Chlor-4-fluor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid (E 76)	400/402
3-Brom-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid (E 77)	426/428
3-Chlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid (E 78)	382/384
5-Chlornaphthalin-2-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid (E 79)	432/434
4-Brom-5-chlorthiophen-2-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl) amid (E 80)	466/468
2,5-Dichlorthiophen-3-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid (E 81)	422/424
4-Brom-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid (E 82)	426
5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid (E 83)	452
5-Chlor-2-methylbenzo[b]thiophen-3-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid (E 84)	452
1-Methyl-1H-indol-2-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid (E 85)	401
Benzofuran-2-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid (E 86)	388

Beispiel 83

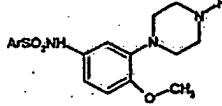
5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure(4-Methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amidhydrochlorid (E 83)

[0067] Eine gerührte Suspension von 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure(4-methoxy-3-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenylamid (D 10) (193 g) in Tetrahydrofuran (820 ml) und konzentrierter Salzsäure (180 ml) wurde unter Rückfluß 1,75 h lang erhitzt, und nach dieser Zeit wurde eine Lösung erhalten. Die Lösung wurde aufkonzentriert und der Rückstand in heißem Ethanol (600 ml) aufgelöst. Bei der Abkühlung entstand ein festes Präzipitat, das filtriert und umkristallisiert (Ethanol/Wasser 1 : 1) wurde, um die Titelverbindung (E 83) als einen weißen Feststoff zu ergeben. Schmelzpunkt 276–280°C. (dec.) (142 g, 83%). δ_H (250 MHz, D6-dmso) 2.29 (3H, s), 2.90 (4H, br s), 3.01 (4H, br 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, br s), 10.3 (1H, br s). MH^+ 452.

Allgemeines Verfahren 3

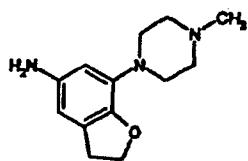
[0068] Beispiele 87–94 wurde nach dem folgenden Allgemeinen Verfahren hergestellt: Eine Lösung des passenden Arylsulfonylchlorids (0,47 mmol) und des Anilins aus D 16 (0,47 mmol) in Dichlormethan (4 ml) und Pyridin (2,4 mmol) wurde 18 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit 1 M wässriger HCl und dann mit Wasser gewaschen. Die Schichten wurden getrennt und zur organischen wurde 4,4 M wässrige KOH (1,4 mmol) unter starkem Rühren über 18 h hinweg zugegeben. Zum heterogenen Gemisch wurde dann ein gleiches Volumen 10% Phosphatpuffer gegeben. Die Schichten wurden wieder getrennt und die organi-

sche Phase getrocknet und mit 1 M etherischer HCl verdünnt, um die Hydrochloridsalze der folgenden Verbindungen als Präzipitat zu ergeben.

	MS(MH ⁺)
Naphthalin-2-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid (E 87)	398
5-Chlornaphthalin-1-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid (E 88)	432/434
4-Chlor-2,5-dimethyl-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid (E 89)	410/412
3,4-Dichlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid (E 90)	416/418
3-Chlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)-4-methylbenzolsulfonamid (E 91)	396/398
2-Trifluormethyl-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid (E 92)	416
4-Iod-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid (E 93)	474
4- <i>tert</i> -Butyl-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid (E 94)	404

Beispiele 95–108

[0069] Die Dihydrobenzofuran-Derivate, wie unten gezeigt, wurden wie bereits in WO 95/11243 (Glaxo) beschrieben, hergestellt und mit den entsprechenden Arylsulfonylchloriden in der wie in Beispiel 1 beschriebenen Weise gekuppelt, um die folgenden Verbindungen zu ergeben.



 ArSO ₂ NH	MS(MH ⁺)
Naphthalin-1-sulfonsäure[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid (E 95)	424
Thiophen-2-sulfonsäure[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid (E 96)	380
5-Chlorthiophen-2-sulfonsäure[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid (E 97)	414/416
5-Pyridin-2-ylthiophen-2-sulfonsäure[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid (E 98)	457
2,5-Dichlorthiophen-3-sulfonsäure[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid (E 99)	448/450
4-Brom-5-chlorthiophen-2-sulfonsäure[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid (E 100)	492/494
3-Brom-5-chlorthiophen-2-sulfonsäure[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid (E 101)	492/494
4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benolsulfonamid (E 102)	436

5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid (E 103)	478
Naphthalin-2-sulfonsäure[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid (E 104)	424
3-Brom-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzolsulfonamid (E 105)	452/454
3,5-Dichlor-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzolsulfonamid (E 106)	442/444
4- <i>tert</i> -Butyl-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzolsulfonamid (E 107)	430
2,5-Dibrom-3,6-difluor-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzolsulfonamid (E 108)	568

Beispiele 109–110

[0070] Die folgenden Verbindungen wurden aus den korrespondierenden N-Methyl-Analoga mit dem für die Beispiele 68–75 beschriebenen Allgemeinen Verfahren hergestellt:

	MS(MH ⁺)
2,5-Dibromo-3,6-difluor-N-(7-piperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzolsulfonamid (E 109)	554
4-Chlor-2,5-dimethyl-N-(7-piperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzolsulfonamid (E 110)	422

Beispiel 113

5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure[4-hydroxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid (E 113)

[0071] Zu einer Suspension des Bortribromid-Dimethylsulfid-Komplexes (620 mg, 2 mmol) in 1,2-Dichlorehan (30 ml) wurde unter Argon 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid (E 17) (0,2 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter Rückfluß 12 h lang erhitzt, abgekühlt, durch die Zugabe von Wasser (20 ml) gequencht und zwischen gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und Dichlormethan verteilt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silicagel gereinigt, um die Titelverbindung (E 113) zu ergeben. Man fand MH⁺ 452/454.

Allgemeines Verfahren zur Herstellung der Beispiele 115–116

[0072] Eine Lösung von 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure[4-hydroxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid (E 113) (100 mg, 0,22 mmol) und 18-Krone-6 (58 mg, 0,22 mmol) in DMF (0,5 ml) wurde zu Kaliumhydrid (35% Dispersion) in Mineralöl, (50 mg, 0,44 mol) bei Raumtemperatur unter Argon zugegeben. Nach 10 min wurde eine Lösung des Alkylierungsmittels (0,22 mmol) in DMF (0,3 ml) zugegeben, und das Rühren wurde 12 h lang fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser gequencht und dann in vacuo aufkonzentriert, bevor man zwischen gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und Dichlormethan verteilte. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo aufkonzentriert. Der Rückstand wur-

de durch Chromatographie auf Silicagel gereinigt, um die folgenden alkylierten Endprodukte zu ergeben.

Beispiel 115

5-Chlor-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonsäure[4-ethoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid (E 115)

[0073] Hergestellt mit 28% Ausbeute unter Verwendung des oben dargestellten Verfahrens unter Verwendung von Ethyliodid. Man fand MH^+ 480/482.

Beispiel 116

5-Chlor-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonsäure[4-isopropoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid (E 116)

[0074] Hergestellt mit 20% Ausbeute unter Verwendung des oben dargestellten Verfahrens unter Verwendung von 2-Iodpropan. Man fand MH^+ 494/496.

Beispiel 118

Naphthalin-2-sulfonsäure[2-brom-5-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid (E 118)

[0075] Die Titelverbindung (E 118) wurde aus Naphthalin-2-sulfonylchlorid (110 mg, 0,44 mmol) und 2-Brom-S-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamin (D 27) (120 mg, 0,44 mmol) unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 1 hergestellt (85 mg; 35%) MH^+ = 460/462.

Beispiel 119

5-Chlor-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonsäure[4-chlor-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-phenyl]amid (E 119)

[0076] Die Titelverbindung (E 119) wurde aus 4-Chlor-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolamin (EP 0533267A, Intermediat 42) (50 mg, 0,22 mmol) und 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonylchlorid (62 mg, 0,22 mmol) unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 1 hergestellt. (49 mg, 44%) MH^+ = 470/472.

Beispiel 120

Naphthalin-2-sulfonsäure[4-brom-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid (E 120)

[0077] Die Titelverbindung (E 120) wurde aus 4-Brom-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolamin (EP 0533267A, Intermediat 61) (600 mg, 2,23 mmol) und Naphthalin-2-sulfonylchlorid (504 mg, 2,23 mmol) unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 1 hergestellt. (939 mg, 92%) MH^+ = 460/462.

Beispiel 123

1-(5-Chlor-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol (E 123)

[0078] Die Titelverbindung (E 123) wurde aus 6-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol (hergestellt aus 3-Nitroanilin unter Verwendung der Methodologie von WO 95/06637, Intermediat 3) (39 mg, 0,18 mmol) und 5-Chlor-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonylchlorid (50 mg; 0,18 mmol) unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 1 hergestellt. (75 mg, 84%) MH^+ = 462/464.

Beispiel 124

1-(5-Chlor-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-5-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol (E 124)

[0079] Die Titelverbindung (E 124) wurde aus 5-Methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol (WO 95/06637, Intermediat 3) (99 mg, 0,4 mmol) und 5-Chlor-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonylchlorid (113 mg; 0,4 mmol) unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 1 hergestellt. (194 mg, 92%) MH^+ = 492/494.

Beispiel 125

5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure[4-methoxy-2-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid
(E 125)

[0080] Die Titelverbindung (E 125) wurde aus 4-Methoxy-2-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamin (D 33) (58 mg, 0,247 mmol) und 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonylchlorid (70 mg; 0,247 mmol) unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 1 hergestellt. (103 mg, 81%) $MH^+ = 480/482$.

Beispiel 126

5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure[2-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid (E 126)

[0081] Die Titelverbindung (E 126) wurde aus 2-[6-Amino-3-methoxy-2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]ethanol (D 32) (74 mg, 0,28 mmol) und 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonylchlorid (78 mg; 0,28 mmol) unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 1 hergestellt. (18 mg, 13%) $MH^+ = 510$.

Beispiel 127

1-(5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-5-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indolhydrochlorid (E 127)

[0082] Ein Gemisch aus 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure[2-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid (E 126) (218 mg, 0,25 mmol) und Triphenylphosphin (183 mg, 0,375 mmol) in trockenem THF (5 ml) unter Argon wurde mit einer Lösung von Diethylazodicarboxylat (110 mg, 0,375 mmol) in trockenem THF (5 ml) behandelt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck verdampft und der Rückstand zwischen verdünnter Salzsäure und Ethylacetat verteilt. Die saure Phase wurde mit 40% Natriumhydroxid basisch gemacht und mit Ethylacetat wieder extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und unter reduziertem Druck verdampft, um das Rohprodukt zu ergeben, das durch Chromatographie auf Silicagel gereinigt wurde, wobei mit Ethanol und Dichlormethan eluiert wurde und das Hydrochlorid-Salz gebildet wurde. (52 mg, 23%) $MH^+ = 492/494$.

Beispiel 128

5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure[3-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid (E 128)

[0083] Ein Lösung von 3-Methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamin (D 35) (50 mg, 0,23 mmol) und 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonylchlorid (64 mg, 0,23 mmol) in Dichlormethan (2 ml) ließ man über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit Kaliumcarbonat (aq) gewaschen, das mit weiterem Dichlormethan rückextrahiert wurde. Die kombinierten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und unter reduziertem Druck verdampft, um ein Rohprodukt zu ergeben, das durch Chromatographie auf Silicagel gereinigt wurde, wobei mit Methanol und Dichlormethan eluiert wurde. Das ergab die Titelverbindung (E 128) als einen nicht ganz weißen Feststoff (36 mg, 34%) $MH^+ = 466$.

Beispiel 132

Naphthalin-2-sulfonsäure[3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid (E 132)

[0084] Die Titelverbindung (E 132) wurde aus 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)benzolamin und Naphthalin-2-sulfonylchlorid nach dem Verfahren von Beispiel 1 hergestellt. $MH^+ = 382$.

Herstellung von Aryl-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-phenyl)benzol sulfonamidhydrochloriden an der Festphase (Beispiele 133–137)

[0085] Das Harz aus Beschreibung 42 wurde 24 h lang bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 1-Chlorethylchlorformat (1,1 mmol) in Dichlormethan (2 ml) gerührt, dann filtriert und mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wurde aufkonzentriert und der Rückstand in Methanol wieder aufgelöst (3 ml) und die Lösung 5 h lang unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde dann aufkonzentriert, um die Titelverbindung zu ergeben.

[0086] Die folgenden Verbindungen wurden wie oben beschrieben hergestellt:

Verbindung	MH^+
2,3,4-Trichlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-phenyl)benzolsulfonamid (E 133)	450/452
2,3-Dichlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-phenyl)benzolsulfonamid (E 134)	416/418
3-Chlor-2-methyl-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-phenyl)benzol sulfonamid (E 135)	396/398
4-Chlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-phenyl)benzol sulfonamid (E 136)	382/384
5-Brom-thiophen-2-sulfonsäure(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-phenyl)amid (E 137)	432/434

Beispiel 138

[0087] 2,3-Dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid (E 138) MS (MH^+) 430/432 wurde nach dem Allgemeinen Verfahren von Beispiel 1 hergestellt.

Beispiele 139–141

[0088] Die folgenden Verbindungen wurden auf einem zu den Beispielen 68–75 analogen Weg hergestellt

	MH^+
1-(5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-5-phenyl-6-piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol (E 139)	524/526
5-Chlor-1-(5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-6-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-1H-indol (E 140)	482/484
1-(5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-7-piperazin-1-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (E 141)	462/464

Beispiel 142

5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure[4-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid (E 142)

[0089] Die Titelverbindung (E 142) wurde aus 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonylchlorid und 4-Methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolamin nach dem Verfahren von Beispiel 1 hergestellt. $\text{MH}^+ = 448/450$.

Verfahren zur Bestimmung der 5-HT₆-Antagonisten-Aktivität:

[0090] Die Testverbindungen wurden in Polyethylenglykol : Dimethylsulfoxid (1 : 1) bei 1 mM oder 10 mM aufgelöst und auf 0,1 mM unter Verwendung eines 5 mM Tris-Puffers (pH 7,7 bei 25°C) verdünnt. Das Auflösen wurde durch Zugabe von 0,02 ml 5 M HCl und durch Erwärmen auf 40°C und durch 10-minütiges Beschallen erleichtert. Serielle Verdünnungen von Arzneistoffen im gleichen Puffer wurden unter Verwendung von entweder einer TECAN 5052 oder einer Biomek 2000 Arbeitsplattform durchgeführt. Proben der verdünnten Testverbindungen (0,05 ml) wurden mit 0,05 ml Radioliganden-[³H]-LSD, das im Inkubationspuffer hergestellt worden war, und 0,4 ml einer Suspension einer Präparation der gewaschenen Membranen von HeLa_5HT₆-Zellen (erhalten von Dr. D. Sibley, NIH, Bethesda, siehe Ref. 1) (siehe Tabelle 1), auch im Inkubationspuffer, gemischt.

Die Details der Inkubationsbedingungen für jeden Assay sind in Tabelle 2 gezeigt. Der Inkubationspuffer war 50 mM Trizma (Sigma, UK) pH 7,7 bei 25°C, 4 mM MgCl₂.

[0091] Nach Inkubation bei 37°C wurden die Gemische unter Verwendung eines Packard Filtermates im Packard TopCount Format filtriert. Die Filter wurden mit 4 × 1 ml Aliquots eiskaltem Inkubationspuffer gewaschen. Die Filter wurden getrocknet und mit 0,04 ml Microscint 20 bedeckt (Packard). IC₅₀-Werte wurden aus den counts per minute unter Verwendung einer Kurvenanpassung mit 4 logistischen Parametern in EXCEL (2) geschätzt. K_i-Werte wurden unter Verwendung des Verfahrens von Cheng und Prusoff (3) berechnet. pIC₅₀ und pK_i sind der negative log10 der molaren Werte IC₅₀ beziehungsweise K_i.

Tabelle 1 Details der für die Membranpräparation für Bindungsassays verwendeten Verfahren

Erste Resuspension Zellen/ml	Zentrifugation / Resuspension 1,2,3	Inkubation vor der letzten Zentrifugation	Proteinkonzentration in den gelagerten Aliquots	Zellen/ml in den gelagerten Aliquots
7 x 10 ⁷	Ja	20 min bei 37 °C	4 mg/ml	1,0 x 10 ⁸

Tabelle 2 Zusammenfassung der Bedingungen der Rezeptorbindungsassays

Protein (μg/Probe)	Radioligand [³ H]-LSD (nM)	Spezifische Aktivität (Ci/mmol)	Bestimmung Nicht-spezifisch	Kd (nM)
40	2,0	83	Methiothepin	3,1

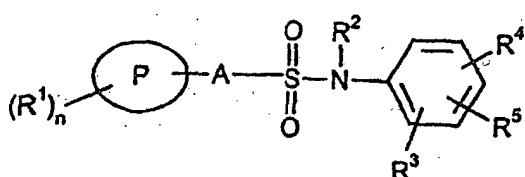
Literatur

- MONSMA, F. J., SHEN, Y., WARD, R. P., HAMBLIN, M. W., SIBLEY, D. R., 1993. Cloning and expression of a novel serotonin receptor with high affinity for tricyclic psychotropic drugs. Mol. Pharmacol., 43, 320–327.
- BOWEN, W. P., JERMAN, J. C., 1995. Nonlinear regression using spreadsheets. Trends in Pharmacol. Sci., 16, 413–417.
- CHENG, Y. C., PRUSOF, W. H., 1973. Relationship between inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50% inhibition (IC₅₀) of an enzymatic reaction. Biochem. Pharmacol., 92, 881–894.

[0092] Die Verbindungen von Beispielen 11, 15, 17, 61, 65, 70, 72, 77, 78, 79, 83, 84, 87 und 90 zeigten alle besonders gute selektive antagonistische Aktivität gegen den 5-HT₆-Rezeptor mit pK_i-Werten oberhalb von 8,0 gegen die klonierten humanen 5-HT₆-Rezeptoren.

Patentansprüche

- Verbindung der Formel (I) oder ein Salz davon:



(I)

wobei:

P eine Phenyl-, Naphthylgruppe, ein bicyclischer heterocyclischer Ring ist, oder ein 5- bis 7- gliedriger heterocyclischer Ring ist, welcher jeweils 1 bis 4 aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel ausgewählte Heteroatome enthält;

A eine Einfachbindung, ein C₁₋₆-Alkylen- oder ein C₁₋₆-Alkenylenrest ist;

R¹ ein Halogenatom, ein gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituierter C₁₋₆-Alkylrest, ein C₃₋₆-Cycloalkyl-, COC₁₋₆-Alkyl-, C₁₋₆-Alkoxyrest, eine OCF₃-, Hydroxygruppe, ein Hydroxy-C₁₋₆-alkyl-, Hydroxy-C₁₋₆-alkoxy-, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxyrest, eine Nitro-, Aminogruppe, ein C₁₋₆-Alkylamino- oder Di-C₁₋₆-alkylaminorest, eine Cyanogruppe ist, oder R¹ eine Phenyl-, Naphthylgruppe, ein bicyclischer heterocyclischer Ring ist, oder ein 5- bis 7- gliedriger heterocyclischer Ring ist, welcher jeweils 1 bis 4 aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel ausgewählte Heteroatome enthält;

n gleich 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

R² ein Wasserstoffatom, ein C₁₋₆-Alkyl- oder Aryl-C₁₋₆-alkylrest ist;

R³ ein Rest R⁵ ist, oder Zusammen mit R⁵ eine Gruppe (CH₂)₂O oder (CH₂)₃O bildet, oder

R³ mit R² verbunden ist, um eine Gruppe (CH₂)₂ oder (CH₂)₃ zu bilden;

R⁴ ein gegebenenfalls durch einen C₁₋₆-Alkylrest substituierter N-Piperazinring ist; und

R⁵ ein Wasserstoff-, Halogenatom, ein C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, COC₁₋₆-Alkyl-, C₁₋₆-Alkoxyrest, eine Hydroxygruppe, ein Hydroxy-C₁₋₆-alkyl-, Hydroxy-C₁₋₆-alkoxy-, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxyrest, eine Nitro-, Trifluormethyl-, Cyanogruppe oder ein Arylrest ist;

wobei ein Arylrest eine Phenyl- oder Naphthylgruppe bedeutet.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei P eine Phenyl-, Thiophen-, Benzothiophen- oder Naphthylgruppe ist.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei R¹ ein Halogenatom oder ein gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome substituierter C₁₋₆-Alkylrest ist.

4. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R² ein Wasserstoffatom ist.

5. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R⁴ ein unsubstituierter Piperazinring ist.

6. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R⁵ ein C₁₋₆-Alkoxyrest ist.

7. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei sich R⁵ in para-Stellung bezüglich der Sulfonamidbindung befindet.

8. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei P-A 5-Chlor-3-methylbenzo[2]thiophen-2-yl ist.

9. Verbindung gemäß Anspruch 1, nämlich:

4-Brom-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-thiophensulfonamid,
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-5-(pyridin-2-yl)-2-thiophensulfonamid,
 2,5-Dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-thiophensulfonamid,
 4-Brom-S-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-thiophensulfonamid,
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 3-Brom-S-chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-thiophensulfonamid,
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzylsulfonamid,
 2-Brom-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 3-Brom-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 3-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4-methyl-benzolsulfonamid,
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-trans-styrolsulfonamid,
 3,4-Dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 3,5-Dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-[2,1,3]benzothiadiazol-4-sulfonamid,
 5-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-methyl-2-benzothiophensulfonamid,
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-methyl-5-nitro-benzolsulfonamid,
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-trifluormethyl-benzolsulfonamid,
 N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-trifluormethyl-benzolsulfonamid,
 2,5-Dimethoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 4-Fluor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 4-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,

4-Iod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
4-Ethyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
4-tert-Butyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
4-Isopropyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
4-tert-Amyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4-trifluormethoxy-benzolsulfonamid,
4-n-Butoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4-methylbenzolsulfonamid,
5-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-thiophensulfonamid,
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-1-naphthalinsulfonamid,
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-naphthalinsulfonamid,
5-(Dimethylamino)-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-1-naphthalinsulfonamid,
4-Brom-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzolsulfonamid,
4-Methoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
4-n-Butyl-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
4-Amino-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
2-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
3-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
2,3,4-Trichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
4-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2,5-dimethyl-benzolsulfonamid,
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-methylbenzolsulfonamid,
2,5-Dibrom-3,6-difluor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2,3,5,6-tetramethyl-benzolsulfonamid,
5-Chlor-2-methoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
3-Fluor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
3,4-Difluor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
4-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-nitro-benzolsulfonamid,
3-Chlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-methyl-benzolsulfonamid,
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-8-chinolinsulfonamid,
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4-phenylbenzolsulfonamid,
3,4-Dimethoxy-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
N-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3,5-dimethyl-4-isoxazolsulfonamid,
4-Brom-N-[4-methoxy-3-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
2,3-Dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
5-Iod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-methyl-benzolsulfonamid,
3-Iod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
3-Iod-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-4-methyl-benzolsulfonamid,
5-Chlor-naphthalin-2-sulfonsäure-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
5-Chlor-naphthalin-1-sulfonsäure-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
4-Chlor-naphthalin-1-sulfonsäure-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
7-Chlor-naphthalin-1-sulfonsäure-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
5-Chlor-2-methylbenzo[b]thiophen-3-sulfonsäure-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
Benzofuran-2-sulfonsäure-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
1-Methyl-1H-indol-2-sulfonsäure-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
5-Pyridin-2-ylthiophen-2-sulfonsäure-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
N-(4-Methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)-3-trifluormethyl-benzolsulfonamid,
3-Iod-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
3,5-Dimethylisoxazol-4-sulfonsäure-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
3,5-Dichlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
2,5-Dibrom-3,6-difluor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
Naphthalin-1-sulfonsäure-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
3-Brom-5-chlor-thiophen-2-sulfonsäure-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
2-Chlor-4-fluor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
3-Brom-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
3-Chlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
5-Chlornaphthalin-2-sulfonsäure-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
4-Brom-5-chlorthiophen-2-sulfonsäure-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
2,5-Dichlorthiophen-3-sulfonsäure-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
4-Brom-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
5-Chlor-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonsäure-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,

5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-3-sulfonsäure-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
 1-Methyl-1H-indol-2-sulfonsäure-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
 Benzofuran-2-sulfonsäure-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
 Naphthalin-2-sulfonsäure-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
 5-Chlornaphthalin-1-sulfonsäure-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)amid,
 4-Chlor-2,5-dimethyl-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
 3,4-Dichlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
 3-Chlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)-4-methyl-benzolsulfonamid,
 2-Trifluormethyl-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
 4-Iod-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,
 Naphthalin-1-sulfonsäure-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid,
 Thiophen-2-sulfonsäure-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid,
 5-Chlorthiophen-2-sulfonsäure-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid,
 5-Pyridin-2-ylthiophen-2-sulfonsäure-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid
 2,5-Dichlorthiophen-3-sulfonsäure-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid,
 4-Brom-S-chlorthiophen-2-sulfonsäure-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid,
 3-Brom-S-chlorthiophen-2-sulfonsäure-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid,
 4-Chlor-2,5-dimethyl-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzolsulfonamid,
 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid,
 Naphthalin-2-sulfonsäure-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]amid,
 3-Brom-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzolsulfonamid,
 3,5-Dichlor-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzolsulfonamid,
 2,5-Dibrom-3,6-difluor-N-[7-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]benzolsulfonamid,
 2,5-Dibrom-3,6-difluor-N-(7-piperazin-1-yl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzolsulfonamid,
 4-Chlor-2,5-dimethyl-N-(7-piperazin-1-yl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzolsulfonamid,
 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure-[4-hydroxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-amid,
 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure-[4-ethoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-amid,
 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure-[4-isopropoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-amid,
 Naphthalin-2-sulfonsäure-[2-brom-5-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure-[4-chlor-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
 Naphthalin-2-sulfonsäure-[4-brom-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
 1-(5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol,
 1-(5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-5-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol,
 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure-[4-methoxy-2-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure-[2-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
 1-(5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-5-methoxy-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-hydrochlorid,
 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure-[3-methoxy-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)phenyl]amid,
 Naphthalin-2-sulfonsäure-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amid,
 2,3,4-Trichlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-phenyl)benzolsulfonamid,
 2,3-Dichlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-phenyl)benzolsulfonamid,
 3-Chlor-2-methyl-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-phenyl)benzolsulfonamid,
 4-Chlor-N-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-phenyl)benzolsulfonamid,
 5-Brom-thiophen-2-sulfonsäure-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-phenyl)amid,
 2,3-Dichlor-N-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]benzolsulfonamid,
 1-(5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-5-phenyl-6-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-1H-indol,
 5-Chlor-1-(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-6-piperazin-1-yl-2,3-dihydro-1H-indol,
 1-(5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-7-piperazin-1-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,
 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure-[4-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-phenyl]amid,
 und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

10. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, nämlich 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonsäure-(4-methoxy-3-piperazin-1-yl-phenyl)amidhydrochlorid.

11. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Verwendung in der Therapie.

12. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Verwendung in der Therapie, wobei die heilsame Wirkung durch Antagonismus der 5-HT6-Rezeptoren bewirkt wird.

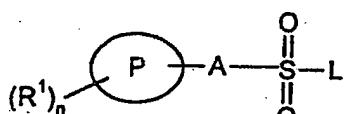
13. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Verwendung zur Behandlung von Schizophrenie, Alzheimer und/oder Depression.

14. Arzneimittel, welches eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder Exzipienten umfasst.

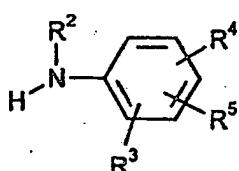
15. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schizophrenie, Alzheimer und/oder Depression.

16. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines Salzes davon nach Anspruch 1, welches umfasst:

Kuppeln einer Verbindung der Formel (II):



wobei R¹, n, P und A wie in Formel (I) definiert oder geschützte Derivate davon sind, und L eine Abgangsgruppe ist, mit einer Verbindung der Formel (III):



wobei R², R³, R⁴ und R⁵ wie in Formel (I) definiert sind oder geschützte Derivate davon sind und gegebenenfalls nachfolgend:

Entfernen jeglicher Schutzgruppen,

Umwandeln von Verbindungen der Formel (I), in welchen R⁴ einen NH-Piperazinrest bedeutet, in Verbindungen der Formel (I), in welchen R⁴ einen N-C₁₋₆-Alkyl-Piperazinrest bedeutet, durch Alkylieren,

Bilden eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen