



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 09 498 T2** 2007.08.30

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 556 037 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 09 498.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP03/11323**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 775 181.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/035047**

(86) PCT-Anmeldetag: **13.10.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **29.04.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.07.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.11.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.08.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/404** (2006.01)

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 209/30 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

419369 P **18.10.2002** **US**

(73) Patentinhaber:

F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, CH

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(72) Erfinder:

**CLARK, Douglas, Robin, Lawai, HI 96765, US;
HARRIS, New, Ralph, Redwood City, CA 94062,
US; REPKE, Bruce, David, Milpitas, CA 95035, US**

(54) Bezeichnung: **4-PIPERAZINYLBENZOLSULFONYL-INDOLE MIT 5-HT₆ REZEPTOR-AFFINITÄT**

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 eingelegt, 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.

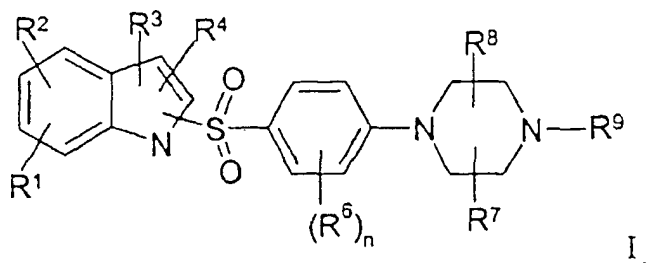
Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue 4-Piperaziny lindolderivate mit 5-HT₆-Rezeptoraffinität, und damit in Verbindung stehende pharmazeutische Zusammensetzungen, Verfahren zur Verwendung als Therapeutika und Verfahren zu deren Herstellung.

[0002] Der nächstliegende Stand der Technik wurde in WO 0241889 und WO 0232863 beschrieben. Die darin offenbarten Verbindungen sind N-Benzolsulfonylindolderivate mit 5-HT₆-Rezeptoraffinität, die sich in bezug auf die Struktur auf die vorliegenden Verbindungen beziehen, jedoch keinen an die Benzolsulfonyleinheit angelagerten Piperaziny lring aufweisen.

[0003] Die Wirkungen des Neurotransmitters 5-Hydroxytryptamin (5-HT) als ein Hauptmodulatorneurotransmitter im Gehirn werden durch eine Vielzahl von Rezeptorfamilien vermittelt, die 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ und 5-HT₇ genannt werden. Basierend auf einem hohen Niveau der 5-HT₆-Rezeptor-mRNA im Gehirn ist angeführt worden, daß der 5-HT₆-Rezeptor bei der Pathologie und Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems eine Rolle spielen kann. Insbesondere sind die 5-HT₆-Rezeptor-selektiven Liganden bei der Behandlung von bestimmten ZNS-Erkrankungen als möglicherweise nützlich identifiziert worden, wie Parkinson-Krankheit, Huntington-Krankheit, Angst, Depression, manische Depression, Psychosen, Epilepsie, obsessiv-kompulsive Störungen, Migräne, Alzheimer-Krankheit (Steigerung des Wahrnehmungsvermögens), Schlafstörungen, Ernährungsstörungen, wie Appetitlosigkeit und Bulimie, Panikattacken, Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung (ADHD), Aufmerksamkeitsschwäche (ADD), Entzug nach Drogenmißbrauch, wie Kokain, Ethanol, Nikotin und Benzodiazepinen, Schizophrenie und ebenso Störungen, die mit Wirbelsäulentrauma und/oder Kopfverletzungen in Verbindung stehen, wie Hydrozephalus. Es wird ebenso erwartet, daß diese Verbindungen bei der Behandlung von bestimmten Magen-Darm-Störungen (GI-Störungen), wie funktionelles Darmsyndrom, verwendet werden. (Siehe beispielsweise B. L. Roth et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 268, Seiten 1403–14120 (1994), D. R. Sibley et al., Mol. Pharmacol., 43, 320–327 (1993), A. J. Sleight et al., Neurotransmission, 11, 1–5 (1995), und A. J. Sleight et al. Serotonin ID Research Alert, 1997, 2 (3), 115–8). 5-HT₆-Antagonisten wurden außerdem als potentiell nützliche Verbindungen bei der Behandlung von Fettleibigkeit identifiziert. Siehe beispielsweise Bentley et al., Br. J. Pharmac. 1999, Suppl 126; Bentley et al., J. Psychopharmacol. 1997, Suppl A64: 255; Wooley et al., Neuropharmacology 2001, 41: 210–129; und WO 02/098878.

[0004] Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist (i) eine Verbindung der Formel:



worin:

R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Acyl, Halogen, Nitro, Amino, Cyano, Alkoxy, Hydroxy, Aryloxy, Alkylthio, Arylthio, Thiol, Carbonylamino, Aminocarbonyl oder Halogenalkyl sind;

R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Acyl, Aryl oder Arylalkyl sind;

n 0 bis 4 ist;

R⁶ bei jedem unabhängigen Vorkommen Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy oder Halogen ist;

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl sind; und

R⁹ Wasserstoff, Alkyl oder Arylalkyl ist;

oder ein einzelnes Isomer, ein racemisches oder nicht-racemisches Gemisch aus Isomeren oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Solvat davon.

[0005] Weitere Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind:

(ii) Verbindung der Formel I nach (i), worin:

R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen oder Alkoxy sind;

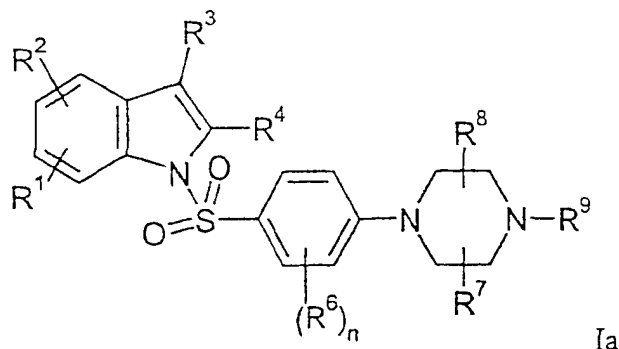
R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen oder Alkyl sind;

n 1 ist und R⁶ Wasserstoff oder Halogen ist;

R⁷ und R⁸ Wasserstoff sind und

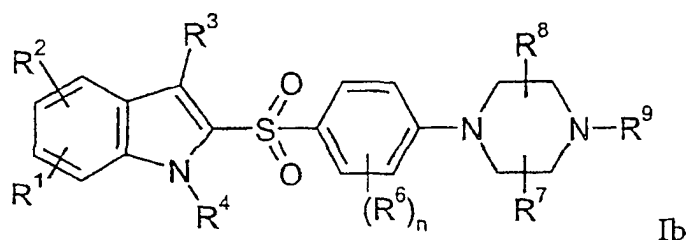
R⁹ Wasserstoff oder Alkyl ist.

(iii) Verbindung der Formel I nach (i), worin die Verbindung die Formel:



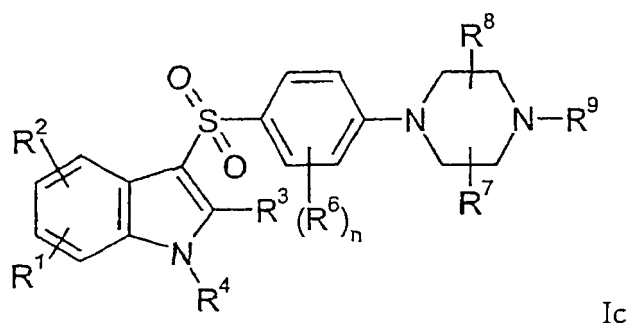
aufweist, worin R¹, R², R³, R⁴, n, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ in (i) definiert sind.

(iv) Verbindung der Formel I nach (i), worin die Verbindung die Formel:



aufweist, worin R¹, R², R³, R⁴, n, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ in (i) definiert sind.

(v) Verbindung der Formel I nach (i), worin die Verbindung die Formel:



aufweist, worin R¹, R², R³, R⁴, n, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ in (i) definiert sind.

(vi) Verbindung der Formel Ia nach (iii), worin R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen oder Alkoxy sind, R³ Wasserstoff oder Halogen ist; R⁴ Wasserstoff oder Alkyl ist; R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoff sind und R⁹ Wasserstoff oder Alkyl ist.

(vii) Verbindung der Formel Ia nach (vi), worin R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Brom oder Methoxy sind; R³ Wasserstoff oder Chlor ist; R⁴ jeweils Wasserstoff oder Methyl ist; R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoff sind und R⁹ Wasserstoff oder Methyl ist.

(viii) Verbindung der Formel Ia nach (vii), wobei die Verbindung:

5-Fluor-1-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;

4-Brom-1-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;

5-Methoxy-1-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;

1-(4-Piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;

5-Fluor-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol;

3-Chlor-5-methoxy-2-methyl-1-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol ist.

(ix) Verbindung der Formel Ib nach (iv), worin R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ Wasserstoff sind.

(x) Verbindung der Formel Ib nach (ix), wobei die Verbindung:

2-(4-Piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol ist.

(xi) Verbindung der Formel Ic nach (v), worin R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen oder Alkoxy sind; R³ Wasserstoff ist; R⁴ Wasserstoff oder Alkyl ist; n 1 ist und R⁶ Wasserstoff oder Halogen ist; R⁷ und R⁸ Wasserstoff sind und R⁹ Wasserstoff oder Alkyl ist.

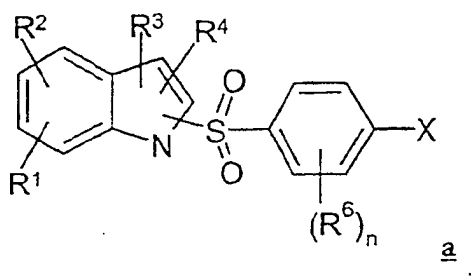
(xii) Verbindung der Formel Ic nach (xi), worin R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod oder Methoxy sind; R³ Wasserstoff ist; R⁴ Wasserstoff oder Methyl ist; n 1 ist und R⁶ Wasserstoff

oder Chlor ist; R⁷ und R⁸ Wasserstoff sind und R⁹ Wasserstoff oder Methyl ist.

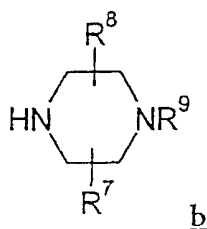
(xiii) Verbindung der Formel Ic nach (xii), wobei die Verbindung:

5-Brom-1-methyl-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Brom-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 3-(4-Piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 1-Methyl-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 6-Chlor-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 4-Chlor-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Methoxy-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Chlor-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 7-Chlor-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 6-Chlor-1-methyl-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol;
 7-Brom-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol;
 7-Brom-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 7-Brom-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 6-Brom-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol;
 5-Iod-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol;
 4-Brom-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol;
 4-Brom-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Iod-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 6-Brom-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 3-(2-Chlor-4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 3-(3-Chlor-4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Brom-3-[2-chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol;
 5-Brom-3-(2-chlor-4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Chlor-3-(3-chlor-4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Chlor-3-(3-chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 3-(3-Chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Brom-3-(3-chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Brom-3-(3-chlor-4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Chlor-3-(2-chlor-4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Chlor-3-(2-chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 3-(2-Chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Brom-3-(2-chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1H-indol ist.

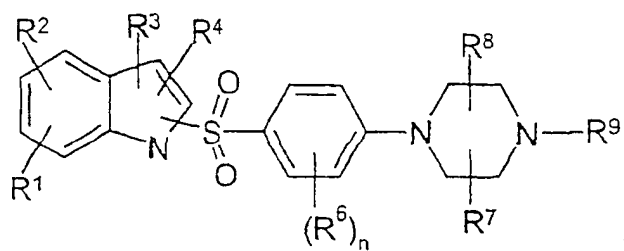
(xiv) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach (i), umfassend das Kontaktieren eines 4-Halogenbenzolsulfonyl-indols der Formel:



worin X Halogen ist,
 mit einem Piperazin der Formel:



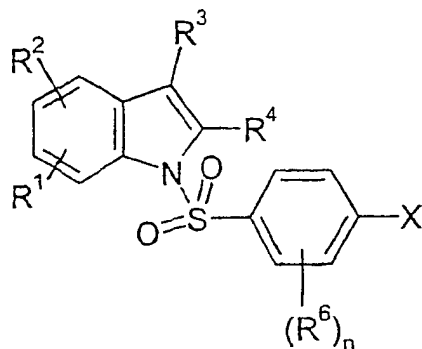
zur Herstellung einer Verbindung der Formel:



I ,

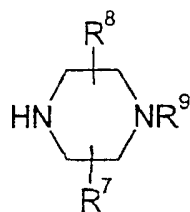
worin n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 wie in (i) definiert sind.

(xv) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia nach (iii), umfassend das Kontaktieren der Formel



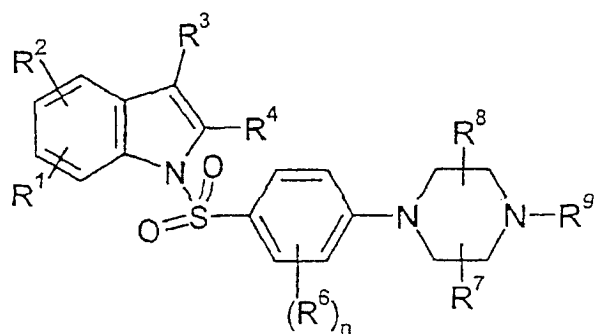
c ,

worin X Halogen ist,
mit einem Piperazin der Formel:



b

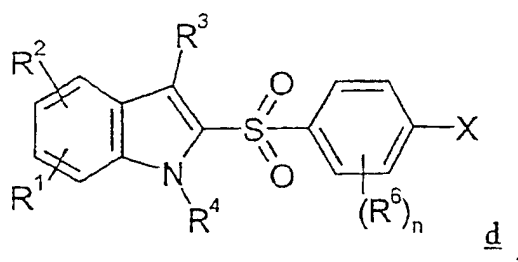
zur Herstellung einer Verbindung der Formel:



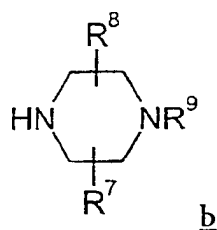
Ia ,

worin n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 wie in (i) definiert sind.

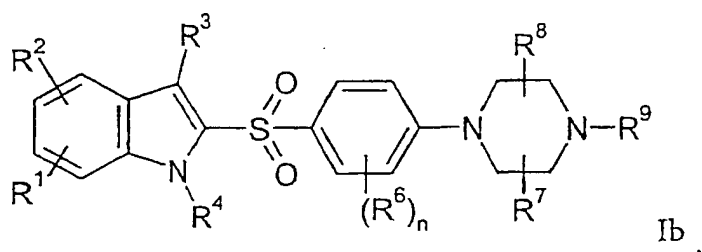
(xvi) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ib nach (iv), umfassend das Kontaktieren der Formel



worin X Halogen ist,
mit einem Piperazin der Formel:

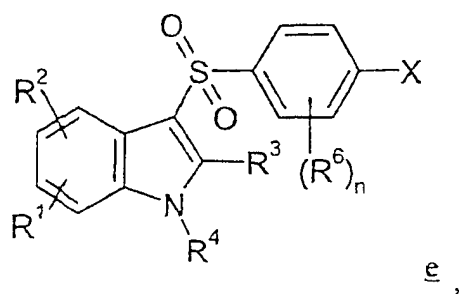


zur Herstellung einer Verbindung der Formel:

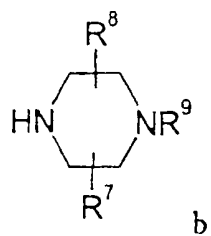


worin n, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ wie in (i) definiert sind.

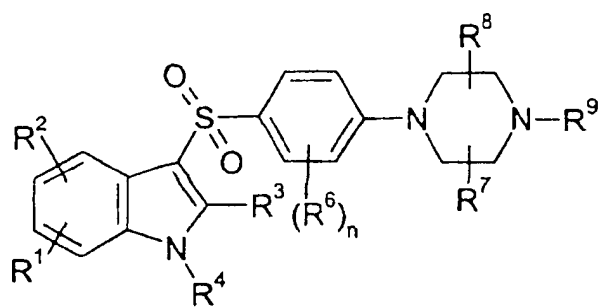
(xvii) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ic nach (v), umfassend das Kontaktieren der Formel



worin X Halogen ist,
mit einem Piperazin der Formel:



zur Herstellung einer Verbindung der Formel:



worin n, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ wie in (i) definiert sind.

(xviii) Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge von mindestens einer Verbindung nach (i) bis (xiii) in Beimischung mit einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Träger(n), für die Behandlung von Krankheiten.

(xix) Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I nach (i) zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung oder Vorbeugung eines Krankheitszustands, welcher durch 5-HT₆-Antagonist gelindert wird.

(xx) Verwendung nach (xix), wobei der Krankheitszustand Störungen des ZNS umfaßt.

(xxi) Verwendung nach (xx), wobei der Krankheitszustand Psychosen, Schizophrenie, manische Depressionen, neurologische Erkrankungen, Gedächtnisstörungen, Aufmerksamkeitsschwäche, Parkinson-Krankheit, amyotrophe Lateralsklerose, Alzheimer-Krankheit und Huntington-Krankheit umfaßt.

(xxii) Verwendung nach (xix), wobei der Krankheitszustand Störungen des Magen-Darm-Trakts umfaßt.

(xxiii) Verwendung nach (xix), wobei der Krankheitszustand Fettleibigkeit umfaßt.

[0006] Wenn nicht anders angegeben, weisen die folgenden Ausdrücke, die in dieser Anmeldung, einschließlich der Beschreibung und den Ansprüchen, verwendet werden, die nachstehend angegebenen Definitionen auf. Es muß angemerkt werden, daß, wie in der Beschreibung und den anhängenden Ansprüchen verwendet, die Einzahlformen „ein“, „eine“ und „der/die/das“ Mehrzahlformen umfassen, sofern nicht im Kontext deutlich anders angegeben.

[0007] „Alkyl“ bedeutet einen einwertigen linearen, verzweigten, cyclischen oder eine Kombination aus einem linearen, verzweigten oder cyclischen gesättigten Kohlenwasserstoffrest, ausschließlich bestehend aus Kohlenstoff- und Wasserstoffatomen, mit ein bis einschließlich zwölf Kohlenstoffatomen, sofern nicht anders angegeben. Beispiele von Alkylresten umfassen Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, n-Hexyl, Octyl, Dodecyl und dergleichen, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0008] „Niederalkyl“ bedeutet einen einwertigen, linearen oder verzweigten gesättigten Kohlenwasserstoffrest, ausschließlich bestehend aus Kohlenstoff- und Wasserstoffatomen, mit ein bis einschließlich sechs Kohlenstoffatomen, sofern nicht anders angegeben. Beispiele von Niederalkylresten umfassen Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl und dergleichen, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0009] „Alkylen“ bedeutet einen zweiwertigen, linearen oder verzweigten gesättigten Kohlenwasserstoffrest, ausschließlich bestehend aus Kohlenstoff- und Wasserstoffatomen, mit ein bis einschließlich sechs Kohlenstoffatomen, sofern nicht anders angegeben. Beispiele von Alkylenresten umfassen Methylen, Ethylen, Propylen, 2-Methylpropylen, Butylen, 2-Ethylbutylen und dergleichen, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0010] „Alkoxy“ bedeutet einen Rest -O-R, worin R ein Niederalkylrest ist, wie hierin definiert. Beispiele von Alkoxyresten umfassen Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy und dergleichen, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0011] „Halo“, „Halogenid“ und „Halogen“, die austauschbar verwendet werden können, bedeuten Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

[0012] „Halogenalkyl“ bedeutet Alkyl, substituiert mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, z. B. -CH₂Cl₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃ und dergleichen.

[0013] „Alkylthio“ oder „Alkylsulfanyl“ bedeutet einen Rest -SR, worin R ein Niederalkylrest ist, wie hierin definiert. Beispiele von Alkylthioresten umfassen Methylthio, Ethylthio, Butylthio und dergleichen, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0014] „Alkylsulfonyl“ bedeutet einen Rest $-SO_2R$, worin R ein Niederalkylrest ist, wie hierin definiert. Beispiele von Alkylsulfonylresten umfassen Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl und dergleichen, sind aber nicht darauf beschränkt. „Arylthio“ oder „Arylsulfonyl“ bedeutet den Rest $-S-R$, worin R ein Arylrest ist, wie hierin definiert.

[0015] „Arylsulfonyl“ bedeutet den Rest $-SO_2-R$, worin R ein Arylrest ist, wie hierin definiert.

[0016] „Aryl“ bedeutet einen einwertigen, cyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffrest, bestehend aus einem oder mehreren anellierten Ringen, bei denen mindestens ein Ring aromatisch ist, der gegebenenfalls mit Hydroxy, Cyano, Niederalkyl, Niederalkoxy, Thioalkyl, Halogen, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Nitro, Alkoxy-carbonyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aminocarbonyl, Carbonylamino, Aminosulfonyl, Sulfonylamino und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann, sofern nicht anders angegeben. Beispiele von Arylresten umfassen Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Indanyl, Anthrachinolyl und dergleichen, sind aber nicht darauf beschränkt. Beispiele von substituierten Arylresten umfassen Fluorphenyl, Chlorphenyl, Dichlorphenyl, Trifluormethylphenyl, Toly und dergleichen, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0017] „Heteroaryl“ bedeutet einen einwertigen, aromatischen carbocyclischen Rest mit einem oder mehreren Ringen, enthaltend ein, zwei oder drei Heteroatome innerhalb des Rings (ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel), der gegebenenfalls mit Hydroxy, Cyano, Niederalkyl, Niederalkoxy, Thioalkyl, Halogen, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Nitro, Alkoxy-carbonyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aminocarbonyl, Carbonylamino, Aminosulfonyl, Sulfonylamino und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann, sofern nicht anders angegeben. Beispiele von Heteroarylresten umfassen Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrazinyl, Thiophenyl, Furanyl, Pyranyl, Pyridinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Benzofuryl, Benzothiophenyl, Benzothiopyran, Benzimidazolyl, Benzooxazolyl, Benzothiazolyl, Benzopyran, Indazolyl, Indolyl, Isoindolyl, Naphthyridinyl und dergleichen, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0018] „Austrittsgruppe“ bedeutet eine Gruppe mit der Bedeutung, die konventionell damit in der synthetischen organischen Chemie verbunden ist, d. h. ein Atom oder eine Gruppe, das/die unter Alkylierungsbedingungen verdrängbar ist. Beispiele von Austrittsgruppen umfassen Halogen, Alkyl oder Arylsulfonyloxy, wie Methansulfonyloxy, Ethansulfonyloxy, Thiomethyl, Benzolsulfonyloxy, Tosyloxy und Thienyloxy, Dihalogenphosphinoyloxy, gegebenenfalls substituiertes Benzyloxy, Isopropyloxy, Acyloxy und dergleichen, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0019] „Aminoschutzgruppe“ bedeutet die Schutzgruppe, die sich auf die organischen Gruppen bezieht, die das Stickstoffatom gegen unerwünschte Reaktionen während der Syntheseverfahren schützen sollen, und umfassen Benzyl (Bnz), Benzyloxycarbonyl (Carbobenzyloxy, Cbz), p-Methoxybenzyloxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl (Boc), Trifluoracetyl und dergleichen, sind aber nicht darauf beschränkt. Es ist bevorzugt, entweder Boc oder Cbz als die Aminoschutzgruppe zu verwenden, aufgrund der relativ leichten Entfernung, beispielsweise durch milde Säuren in dem Fall von Boc, beispielsweise Trifluoressigsäure oder Salzsäure in Ethylacetat; oder durch katalytische Hydrierung in dem Fall von Cbz.

[0020] „Optional“ oder „gegebenenfalls“ bedeutet, daß der anschließend beschriebene Fall oder Umstand auftreten kann, aber nicht muß, und daß die Beschreibung Beispiele umfaßt, wo der Fall oder Umstand auftritt, und Beispiele, bei denen er nicht auftritt. Beispielsweise bedeutet „optionale Bindung“, daß die Bindung vorliegen kann oder nicht, und daß die Beschreibung Einzel-, Doppel- oder Dreifachbindungen umfaßt.

[0021] „Schutzgruppe“ oder „schützende Gruppe“ bedeutet die Gruppe, die selektiv eine reaktive Stelle in einer polyfunktionellen Verbindung blockiert, so daß eine chemische Reaktion selektiv an einer anderen nicht geschützten reaktiven Stelle in der Bedeutung, die konventionell damit in der synthetischen Chemie verbunden ist, durchgeführt werden kann. Bestimmte Verfahren dieser Erfindung verlassen sich auf Schutzgruppen zur Blockierung der reaktiven Sauerstoffatome, die in den Reaktanten vorliegen. Akzeptable Schutzgruppen für alkoholische oder phenolische Hydroxylgruppen, die nacheinander und selektiv entfernt werden können, umfassen Gruppen, die als Acetate, Halogenalkylcarbonate, Benzylether, Alkylsilylether, Neterocyclylether, Methyl oder Alkylether und dergleichen geschützt sind.

[0022] Schutz- oder Blockiergruppen für Carboxylgruppen sind ähnlich denen, die für Hydroxylgruppen beschrieben sind, bevorzugt tert-Butyl, Benzyl oder Methylester.

[0023] „Inertes organisches Lösungsmittel“ oder „inertes Lösungsmittel“ bedeutet, daß das Lösungsmittel unter den Reaktionsbedingungen, die im Zusammenhang damit beschrieben werden, inert ist, einschließlich beispielsweise Benzol, Toluol, Acetonitril (ACN), Tetrahydrofuran (THF), N,N-Dimethylformamid (DMF), Chloro-

form, Methylenchlorid oder Dichlormethan (DCM), Dichlorethan (DCE), Diethylether, Ethylacetat, Aceton, Methylthylethylketon, Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, tert-Butanol, Dioxan, Pyridin und dergleichen. Wenn nichts Gegensätzliches angegeben ist, sind die in den erfindungsgemäßen Reaktionen verwendeten Lösungsmittel inerte Lösungsmittel.

[0024] „Pharmazeutisch akzeptabel“ bedeutet, daß es beim Herstellen einer pharmazeutischen Zusammensetzung nützlich ist, d. h. im allgemeinen sicher, nicht-toxisch und weder biologisch noch anderweitig unerwünscht ist, und umfaßt das, welches zur veterinären sowie humanen pharmazeutischen Verwendung akzeptabel ist.

[0025] „Pharmazeutisch akzeptable Salze“ einer Verbindung bedeuten Salze, die pharmazeutisch akzeptabel sind, wie hierin definiert, und die die gewünschte pharmakologische Aktivität der Stammverbindung aufweisen. Diese Salze umfassen:

(3) Säureadditionssalze, gebildet mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und dergleichen; oder gebildet mit organischen Säuren, wie Essigsäure, Benzolsulfonsäure, Benzoessäure, Camphersulfonsäure, Zitronensäure, Ethansulfonsäure, Fumarsäure, Glucoheptonsäure, Glukonsäure, Glutaminsäure, Glykolsäure, Hydroxynaphtoesäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Malonsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, Muconsäure, 2-Naphthalinsulfonsäure, Propionsäure, Salicylsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, p-Toluolsulfonsäure, Trimethylessigsäure, Trifluoressigsäure und dergleichen; oder

(4) Salze, gebildet, wenn ein saures Proton, das in der Stammverbindung vorliegt, entweder durch ein Metallion, beispielsweise ein Alkalimetallion, ein Erdalkalimetallion oder ein Aluminiumion ausgetauscht wird, oder mit einer organischen oder anorganischen Base koordiniert. Akzeptable organische Basen umfassen Diethanolamin, Ethanolamin, N-Methylglucamin, Triethanolamin, Tromethamin und dergleichen. Akzeptable anorganische Basen umfassen Aluminiumhydroxid, Calciumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat und Natriumhydroxid.

[0026] Die bevorzugten pharmazeutisch akzeptablen Salze sind die Salze, die aus Essigsäure, Trifluoressigsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Maleinsäure, Phosphorsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Natrium, Kalium, Calcium, Zink und Magnesium gebildet werden.

[0027] Es ist zu verstehen, daß alle Verweise auf pharmazeutisch akzeptable Salze Lösungsmitteadditionsformen (Solvate) oder Kristallformen (polymorphe Verbindungen), wie hierin definiert, desselben Säureadditionssalzes umfassen.

[0028] „Solvate“ bedeuten Lösungsmitteadditionsformen, die entweder stöchiometrische oder nicht-stöchiometrische Mengen an Lösungsmittel enthalten. Einige Verbindungen haben die Tendenz, ein fixiertes Molverhältnis von Lösungsmittelmolekülen in dem kristallinen Feststoffzustand festzuhalten, wodurch ein Solvat gebildet wird. Wenn das Lösungsmittel Wasser ist, ist das gebildete Solvat ein Hydrat; wenn das Lösungsmittel Alkohol ist, ist das gebildete Solvat ein Alkoholat. Hydrate werden durch die Kombination von einem oder mehreren Wassermolekülen mit einer der Substanzen, in denen das Wasser seinen molekularen Zustand als H₂O behält, gebildet, wobei eine solche Kombination ein oder mehrere Hydrate bilden kann.

[0029] „Patient“ bedeutet Säuger oder Nicht-Säuger. Säuger bedeuten jedes Mitglied der Säugerklasse, einschließlich Menschen; nicht zur menschlichen Rasse gehörige Primaten, wie Schimpansen oder andere Affen und Affenspezies; landwirtschaftliche Nutztiere, wie Vieh, Pferde, Schafe, Ziegen und Schweine; Haustiere, wie Kaninchen, Hunde und Katzen; Labortiere, einschließlich Nagetiere, wie Ratten, Mäuse und Meerschweinchen, und dergleichen, sind aber nicht darauf beschränkt. Beispiele von Nicht-Säugetieren umfassen Vögel und dergleichen, sind aber nicht darauf beschränkt. Der Ausdruck „Patient“ gibt kein spezielles Alter oder Geschlecht an.

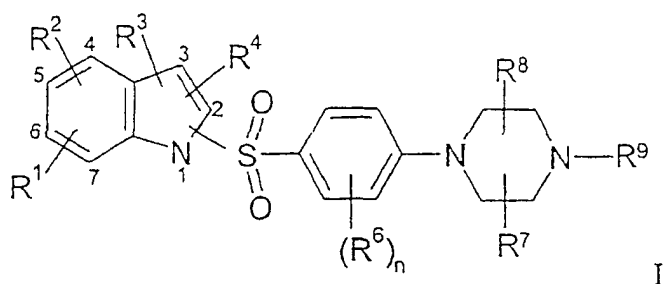
[0030] „Therapeutisch wirksame Menge“ bedeutet eine Menge einer Verbindung, die, wenn sie einem Patienten zur Behandlung eines Krankheitszustandes verabreicht wird, ausreichend ist, um diese Behandlung des Krankheitszustandes zu bewirken. Die „therapeutisch wirksame Menge“ wird in Abhängigkeit der Verbindung, des zu behandelnden Krankheitszustandes, der Schwere der zu behandelnden Krankheit, dem Alter und der relativen Gesundheit des Patienten, der Verabreichungsweise und -form, des Urteilsvermögens des behandelnden Arztes oder Tierarztes und anderen Faktoren variieren.

[0031] „Krankheitszustand“ bedeutete jegliche Krankheit, Zustand, Symptom oder Indikation.

[0032] Durch die Anmeldung hindurch werden die folgenden Abkürzungen mit der folgenden Bedeutung verwendet:

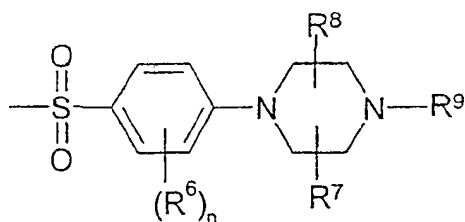
Alk	Alkylgruppe
Boc	N-tert-Butoxycarbonyl
m-CPBA	m-Chlorperbenzoesäure
DCM	Dichlormethan
DTB	Di-tert-butylidicarbonat
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMFDMA	N,N-Dimethylformamiddimethylacetal
DMSO	Dimethylsulfoxid
L	Austrittsgruppe
Oxone™	Kaliumperoxymonosulfat
P	Schutzgruppe
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

[0033] Die Benennung und Bezifferung der Verbindungen dieser Erfindung wird nachstehend dargestellt:



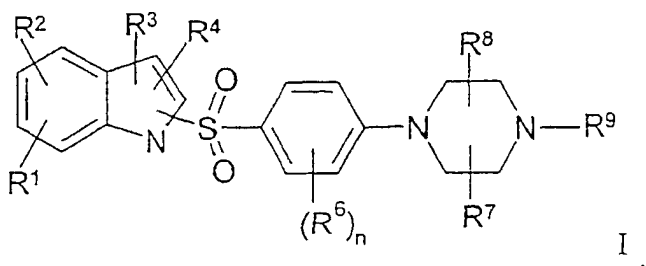
[0034] Im allgemeinen basiert die hierin verwendete Nomenklatur auf AUTONOM™ v. 4.0, einem computerisierten System des Beilstein Institutes zur Erzeugung der systematischen IUPAC-Nomenklatur. Da jedoch eine strikte Einhaltung dieser Anforderungen zu den Namen führen würde, die sich wesentlich ändern würden, wenn nur ein einziger Substituent verändert wird, sind die Verbindungen in einer Weise benannt worden, die die Konsistenz der Nomenklatur für die Grundstruktur des Moleküls erhält.

[0035] Beispielsweise wird eine Verbindung der Formel I, worin R², R³ und R⁴ Wasserstoff sind, R¹ Fluor ist (angelagert durch die 5-Stellung an den Indolring), und die Gruppe



durch die 1-Stellung an den Indolring angelagert ist, R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoff sind und R⁹ Methyl ist, 5-Fluor-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol genannt.

[0036] Die Erfindung stellt Verbindungen der Formel I bereit:



worin:

R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Acyl, Halogen, Nitro, Amino, Cyano, Alkoxy, Hy-

droxy, Aryloxy, Alkylthio, Arylthio, Thiol, Carbonylamino, Aminocarbonyl oder Halogenalkyl sind; R^1 und R^2 vorzugsweise unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen oder Alkoxy; stärker bevorzugt Wasserstoff oder Halogen sind;

R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Acyl, Aryl oder Arylalkyl sind; R^3 und R^4 vorzugsweise unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl sind;

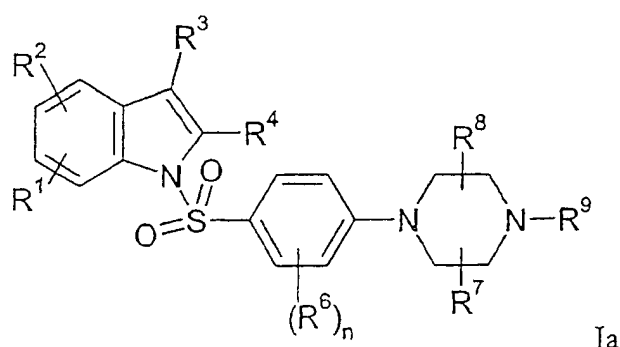
n 0 bis 3 ist; bevorzugt n 0 oder 1 ist;

R^6 bei jedem unabhängigen Vorkommen Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy oder Halogen ist; vorzugsweise R^6 Wasserstoff oder Halogen ist;

R^7 und R^8 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl sind; und

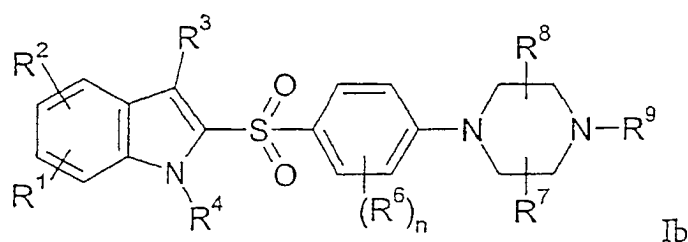
R^9 Wasserstoff, Alkyl oder Arylalkyl ist; vorzugsweise R^9 Wasserstoff oder Alkyl ist; oder einzelne Isomere, racemische oder nicht-racemische Gemische aus Isomeren, Prodrugs, oder pharmazeutisch akzeptable Salze oder Solvate davon.

[0037] In bestimmten Ausführungsformen der Erfindung können die Verbindungen der Formel I die Formel Ia:



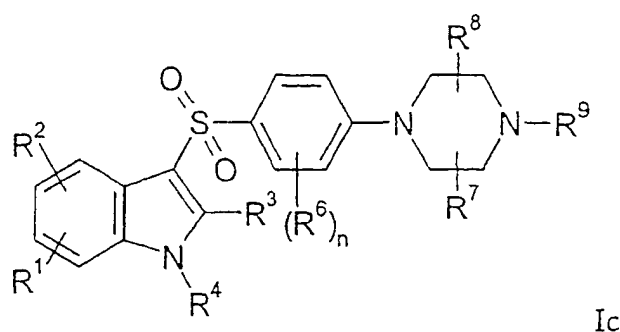
aufweisen, worin n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 wie hierin definiert sind.

[0038] In anderen Ausführungsformen können die Verbindungen der Formel I die Formel Ib:



aufweisen, worin n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 wie hierin definiert sind.

[0039] In stärker bevorzugten Ausführungsformen können die Verbindungen der Formel I die Formel Ic:

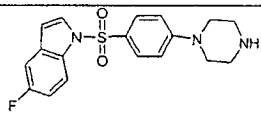
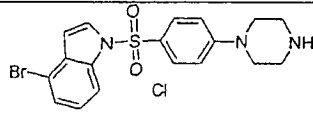


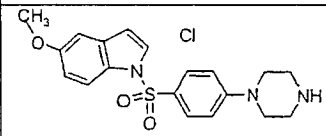
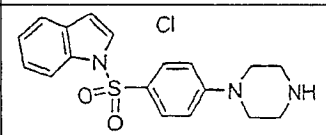
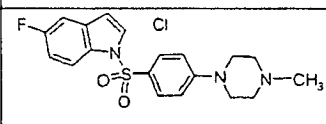
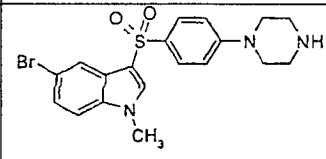
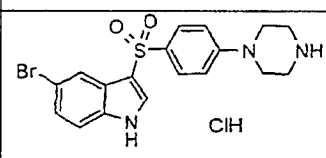
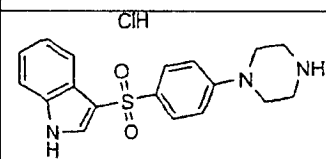
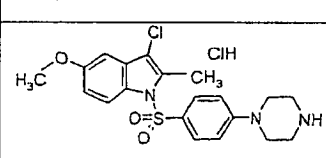
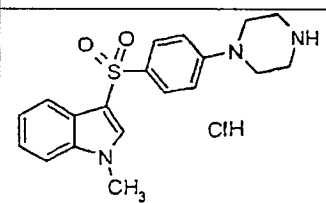
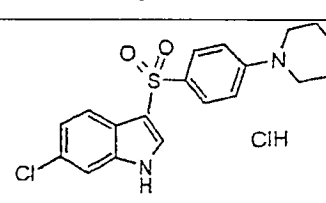
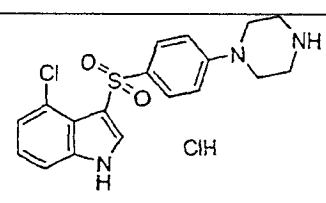
aufweisen, worin n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 wie hierin definiert sind.

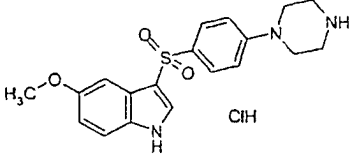
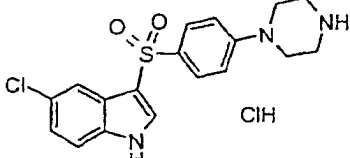
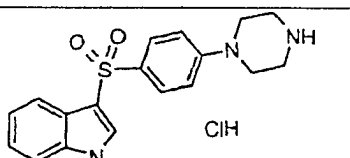
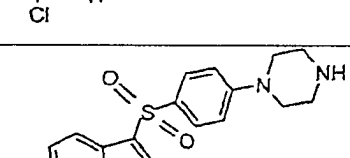
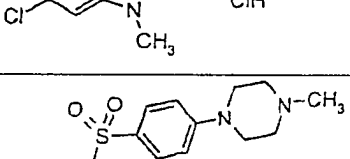
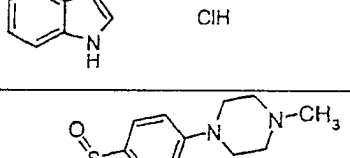
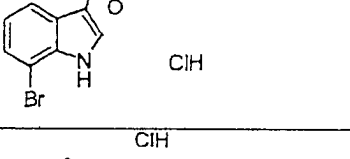
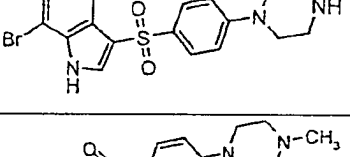
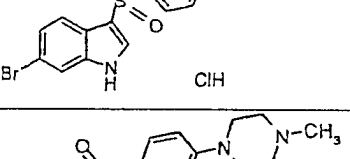
[0040] Repräsentative Verbindungen gemäß der Erfindung werden in Tabelle 1 gezeigt. In vielen Beispielen werden die Verbindungen in Tabelle 1 als Hydrochloridsalze gezeigt.

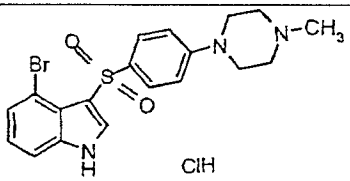
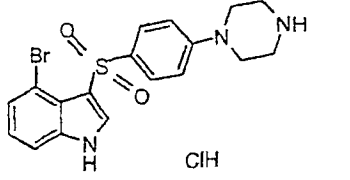
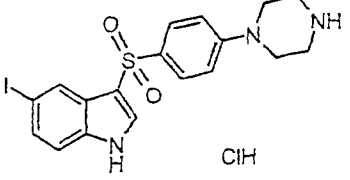
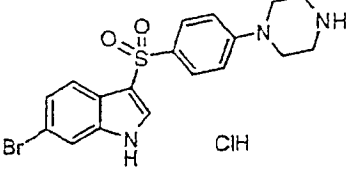
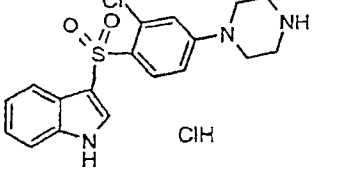
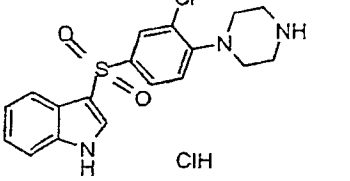
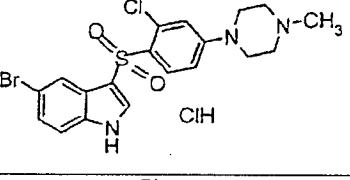
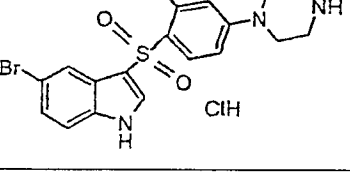
[0041]

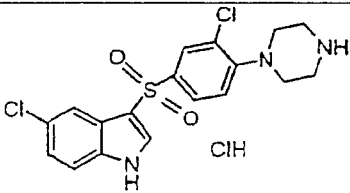
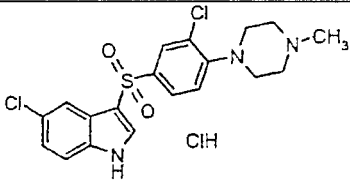
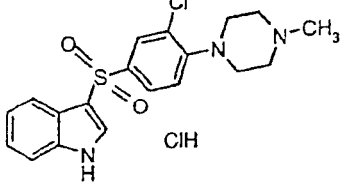
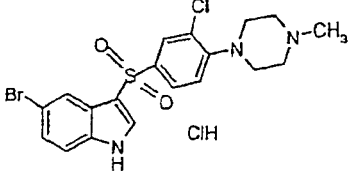
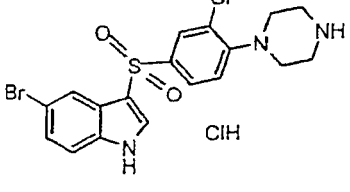
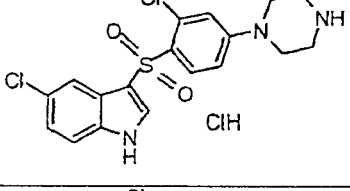
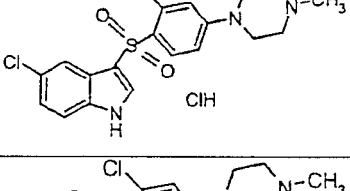
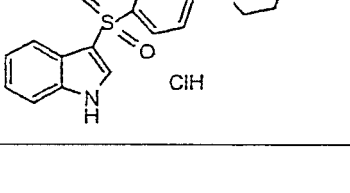
TABELLE 1

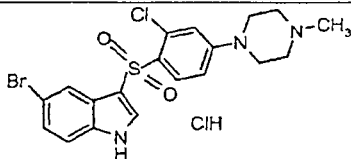
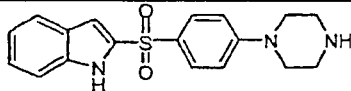
#	STRUKTUR	NAME	M + H oder Smp. °C	Beispiel
1		5-Fluor-1-(4-piperazin-1-yl-benzol-sulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	M + H 360	1
2		4-Brom-1-(4-piperazin-1-yl-benzol-sulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	M + H 421	1

#	STRUKTUR	NAME	M + H oder Smp. °C	Beispiel
3		5-Methoxy-1-(4-piperazin-1-yl-benzol-sulfonyl)-1H-indol	M + H 372	1
4		1-(4-Piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol	M + H 342	1
5		5-Fluor-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol	M + H 374	1
6		5-Brom-1-methyl-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol	M + H 435	3
7		5-Brom-3-(4-piperazin-1-yl-benzol-sulfonyl)-1H-indol	M + H 421	3
8		3-(4-Piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol	M + H 342	3
9		3-Chlor-5-methoxy-2-methyl-1-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol	M + H 420	1
10		1-Methyl-3-(4-piperazin-1-yl-benzol-sulfonyl)-1H-indol	M + H 356	3
11		6-Chlor-3-(4-piperazin-1-yl-benzol-sulfonyl)-1H-indol	M + H 376	3
12		4-Chlor-3-(4-piperazin-1-yl-benzol-sulfonyl)-1H-indol	M + H 376	3

#	STRUKTUR	NAME	M + H oder Smp. °C	Beispiel
13		5-Methoxy-3-(4-piperazin-1-yl-benzol-sulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	M + H 372	3
14		5-Chlor-3-(4-piperazin-1-yl-benzol-sulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	M + H 376	3
15		7-Chlor-3-(4-piperazin-1-yl-benzol-sulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	M + H 376	3
16		6-Chlor-1-methyl-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	M + H 422	3
17		3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzol-sulfonyl]-1 <i>H</i> -indol	M + H 356	3
18		7-Brom-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1 <i>H</i> -indol	M + H 435	3
19		7-Brom-3-(4-piperazin-1-yl-benzol-sulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	M + H 421	3
20		6-Brom-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1 <i>H</i> -indol	M + H 435	3
21		5-Iod-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1 <i>H</i> -indol	M + H 482	3

#	STRUKTUR	NAME	M + H oder Smp. °C	Beispiel
22		4-Brom-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1 <i>H</i> -indol	M + H 435	3
23		4-Brom-3-(4-piperazin-1-yl-benzol-sulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	M + H 421	3
24		5-Iod-3-(4-piperazin-1-yl-benzol-sulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	M + H 468	3
25		6-Brom-3-(4-piperazin-1-yl-benzol-sulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	M + H 421	3
26		3-(2-Chlor-4-piperazin-1-yl-benzol-sulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	M + H 376	3
27		3-(3-Chlor-4-piperazin-1-yl-benzol-sulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	M + H 376	3
28		5-Brom-3-[2-chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1 <i>H</i> -indol	M + H 468	3
29		5-Brom-3-(2-chlor-4-piperazin-1-yl-benzol-sulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	Smp. 283 - 286 °C	3

#	STRUKTUR	NAME	M + H oder Smp. °C	Beispiel
30		5-Chlor-3-(3-chlor-4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	Smp. 252 - 258 °C	3
31		5-Chlor-3-(3-chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	Smp. 198 - 202 °C	3
32		3-(3-Chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	M + H 390	3
33		5-Brom-3-(3-chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	Smp. 194 - 197 °C	3
34		5-Brom-3-(3-chlor-4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	Smp. 210 - 218 °C	3
35		5-Chlor-3-(2-chlor-4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	M + H 410	3
36		5-Chlor-3-(2-chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	Smp. 250 °C	3
37		3-(2-Chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	M + H390	3

#	STRUKTUR	NAME	M + H oder Smp. °C	Beispiel
38		5-Brom-3-(2-chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1H-indol	M + H 468	3
39		2-(4-Piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol	M + H 342	2

[0042] Die Erfindung stellt in einem anderen Aspekt pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, umfassend mindestens eine Verbindung der Formel I zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Trägern, Verdünnungsmitteln, Hilfsmitteln oder Trägerstoffen.

[0043] Noch ein anderer Aspekt der Erfindung stellt Verfahren zur Behandlung einer Krankheitssituation oder eines Krankheitszustandes des Zentralnervensystems (ZNS) bei einem Patienten bereit, umfassend das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge mindestens einer Verbindung der Formel I an einen Patienten, der derartiges bedarf. Der Krankheitszustand kann Psychosen, Schizophrenie, manische Depressionen, neurologische Erkrankungen, Gedächtnisstörungen, Aufmerksamkeitsschwäche, Parkinson-Krankheit, amyotrophe Lateralsklerose, Alzheimer-Krankheit und/oder Huntington-Krankheit umfassen.

[0044] Noch ein anderer Aspekt der vorliegenden Erfindung stellt ein Verfahren zur Behandlung einer Störung des Magen-Darm-Trakts bei einem Patienten bereit, umfassend das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I an einen Patienten.

[0045] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung stellt Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den nachstehend beschriebenen Syntheseverfahren bereit.

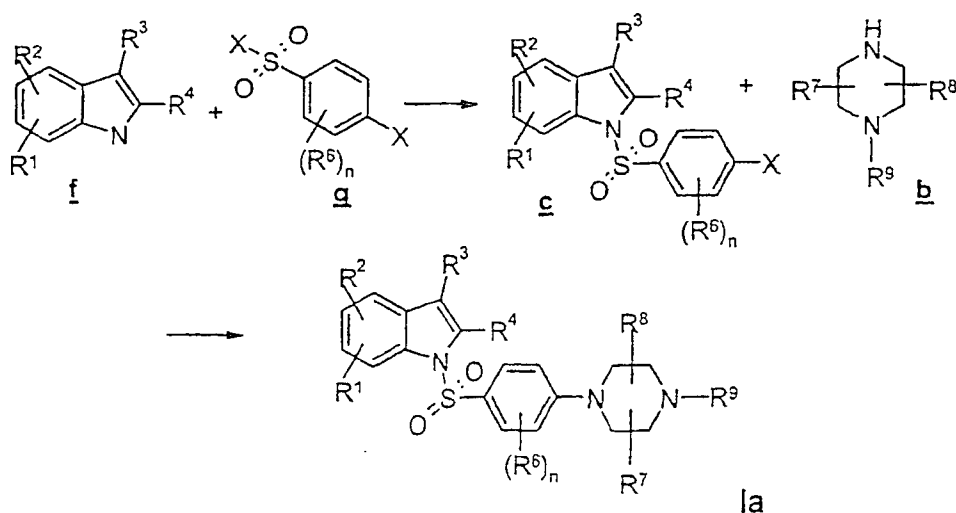
[0046] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können durch die Verfahren hergestellt werden, die in den illustrativen gezeigten und nachstehend beschriebenen Synthesereaktionsschemen dargestellt werden.

[0047] Die Ausgangsmaterialien und Reagenzien, die bei der Herstellung dieser Verbindungen verwendet werden, sind im allgemeinen entweder von kommerziellen Lieferanten, wie Aldrich Chemical Co., erhältlich, oder werden durch Verfahren, die dem Fachmann bekannt sind, gemäß den Verfahrensweisen hergestellt, die in den Verweisen dargestellt sind, wie Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, Bände 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Bände 1-5 und Supplementals; und Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Bände 1-40. Die hierin verwendeten Indolausgangsmaterialien sind kommerziell erhältlich oder können durch konventionelle Verfahren, wie die von Sundberg, R. J. in The Chemistry of Indoles, Academic Press, New York, 1970 beschriebenen, hergestellt werden. Die folgenden Synthesereaktionsschemen sind lediglich für einige Verfahren beispielhaft, durch die die erfindungsgemäßen Verbindungen synthetisiert werden können, und verschiedene Modifikationen von diesen Synthesereaktionsschemen können gemacht werden, und ein Fachmann kann mit Bezug auf die Offenbarung, die in dieser Anmeldung enthalten ist, darauf schließen.

[0048] Die Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukte der Synthesereaktionsschemen können, wenn gewünscht, unter Verwendung konventioneller Techniken isoliert und gereinigt werden, einschließlich Filtration, Destillation, Kristallisation, Chromatographie und dergleichen, sind aber nicht darauf beschränkt. Diese Materialien können unter Verwendung konventioneller Mittel, einschließlich physikalischer Konstanten und Spektraldaten, gekennzeichnet werden.

[0049] Sofern nichts Gegensätzliches angegeben ist, finden die hierin beschriebenen Reaktionen vorzugsweise bei Atmosphärendruck über einem Temperaturbereich von etwa -78 °C bis etwa 150 °C, stärker bevorzugt etwa 0 °C bis etwa 125 °C und am stärksten bevorzugt und günstigerweise bei etwa Raumtemperatur (oder Umgebungstemperatur), beispielsweise etwa 20 °C, statt.

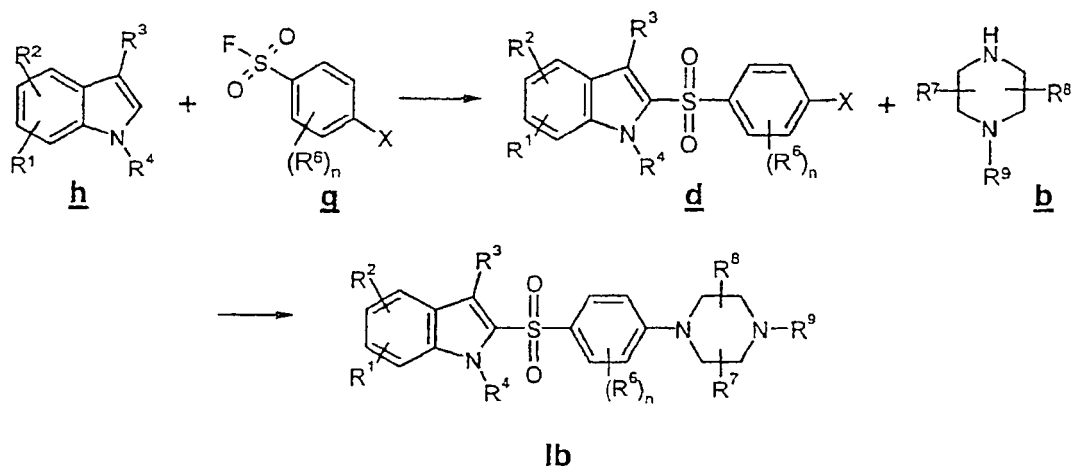
[0050] Verbindungen der Formel Ia können, wie in Schema A gezeigt, hergestellt werden, worin X, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ wie hierin definiert sind.



SCHEMA A

[0051] In Schema A wird das 1-(4-Halogenbenzolsulfonyl)-1H-indol c durch Umsetzen der Indolverbindung f unter basischen Bedingungen mit einem 4-Halogenphenylsulfonylhalogenid g, das (einen) gewünschte(n) R^6 -Substituenten aufweist, gebildet. Das 1-(4-Halogenbenzolsulfonyl)-1H-indol c kann dann mit einem Überschuß Piperazin b in polarem aprotischem Lösungsmittel behandelt werden, wodurch das entsprechende 1-(4-Piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol der Formel 1a erhalten wird.

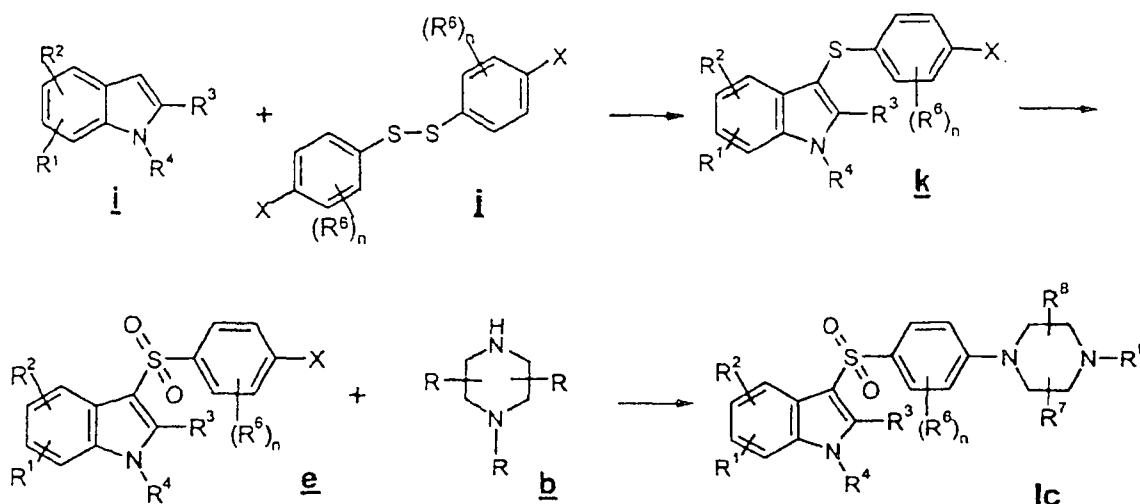
[0052] Verbindungen der Formel 1b können gemäß den in Schema B gezeigten Verfahren, worin X, n, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 wie hierin definiert sind, hergestellt werden.



SCHEMA B

[0053] In Schema B wurde die Indolverbindung h mit einem Alkylolithiumreagens oder einer anderen starken Base unter wasserfreien polaren aprotischen Bedingungen und Trockeneis/Acetontemperatur behandelt, um das entsprechende Indolanion (nicht gezeigt) durch Deprotonierung an der 2-Stellung zu erzeugen. Wo R^4 Wasserstoff ist, kann eine geeignete entfernbare Schutzgruppe verwendet werden, um den Indolstickstoff der Verbindung h zu schützen. Ein 4-Halogenphenylsulfonylfluorid g kann dann direkt zu dem Anion der Indolverbindung h zugegeben werden, wodurch das 2-(4-Halogenbenzoylsulfonyl)-1H-indol d bereitgestellt wird. Die Behandlung des 2-(4-Halogenbenzoylsulfonyl)-1H-indols d mit einem Überschuß Piperazin b kann dann das entsprechende 2-(4-Piperazin-1-yl-benzoylsulfonyl)-1H-indol der Formel 1b bereitstellen.

[0054] Verbindungen der Formel 1c können gemäß den in Schema C gezeigten Verfahren, worin X, n, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 auch wie hierin definiert sind, hergestellt werden.



SCHEMA C

[0055] In Schema C wurde die Indolverbindung i mit einem 4-Halogenphenyldisulfid i in Gegenwart von Alkalimetallhydrid oder einer ähnlichen starken Base unter trockenen polaren aprotischen Bedingungen umgesetzt, wodurch die 3-(4-Halogenphenylsulfanyl)-1H-indol-Verbindung k erhalten wurde. In dem Verfahren von Schema C ist R^4 der Verbindung i bevorzugter Wasserstoff. Die Verbindung k kann dann mit einer Persäure oder einem ähnlichen Oxidationsmittel behandelt werden, wodurch die 3-(4-Halogenbenzolsulfonyl)-1H-indol-Verbindung e erhalten wurde. Die Behandlung des 3-(4-Halogenbenzolsulfonyl)-1H-indols e mit einem Überschuß Piperazin b ergab das 3-(4-Piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol der Formel Ic. Wo R^4 als Alkyl in Verbindungen der Formel Ic gewünscht ist, kann die Alkylierung des Indolstickstoffes an der 1-Stellung des Indolrings nach der Bildung der Sulfanyl-Verbindung k durchgeführt werden.

[0056] Viele Variationen der obigen Syntheseschemen sich möglich und bieten sich einem Fachmann. Ein Fachmann wird außerdem erkennen, daß Stereozentren in einigen Verbindungen der Formel I existieren. Demgemäß umfaßt die vorliegende Erfindung alle möglichen Stereoisomere und geometrischen Isomere der Formel I, und umfaßt nicht nur racemische Verbindungen, sondern ebenso die optisch aktiven Isomere. Wenn eine Verbindung der Formel I als ein einfaches Enantiomer gewünscht ist, kann sie entweder durch Trennung des Endproduktes oder durch stereospezifische Synthese aus entweder isomerenreinem Ausgangsmaterial oder irgendeinem geeigneten Zwischenprodukt erhalten werden. Die Trennung des Endproduktes, eines Zwischenproduktes oder eines Ausgangsmaterials kann durch jedes geeignete Verfahren bewirkt werden, daß in der Technik bekannt ist. Siehe beispielsweise Stereochemistry of Carbon Compounds von E. L. Eliel (McGraw Hill, 1962) und Tables of Resolving Agents von S. H. Wilen.

[0057] Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen selektive 5-HT₆-Rezeptoraffinität auf, und es wird erwartet, daß sie als solche bei der Behandlung von bestimmten ZNS-Erkrankungen nützlich sind, wie Parkinson-Krankheit, Huntington-Krankheit, Angst, Depression, manischer Depression, Psychosen, Epilepsie, obsessiv-kompulsiven Störungen, Migräne, Alzheimer-Krankheit (Steigerung des Wahrnehmungsvermögens), Schlafstörungen, Ernährungsstörungen, wie Appetitlosigkeit und Bulimie, Panikattacken, Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung (ADND), Aufmerksamkeitsschwäche (ADD), Entzug nach Drogenmißbrauch, wie Kokain, Ethanol, Nikotin und Benzodiazepinen, Schizophrenie, Störungen, die mit Wirbelsäulentrauma und/oder Kopfverletzungen in Verbindung stehen, wie Hydrozephalus, und andere Krankheiten, Störungen oder Zustände, die durch den 5-HT₆-Rezeptor oder andere 5-HT-Rezeptoren hervorgerufen werden oder anderweitig damit in Verbindung stehen. Es wird ferner erwartet, daß solche Verbindungen ebenso bei der Behandlung von bestimmten GI-Erkrankungen (Magen-Darm-Erkrankungen), wie funktionelle Darmerkrankung oder Reizdarmsyndrom (LBS), nützlich sind.

[0058] Die Pharmakologie der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde durch in der Technik anerkannte Verfahrensweise bestimmt. Die in-vitro-Techniken zur Bestimmung der Affinitäten der Testverbindungen zu dem 5-HT₆-Rezeptor in Radioliganden-Bindungs- und funktionellen Assays werden in Beispiel 5 beschrieben.

[0059] Die vorliegende Erfindung umfaßt pharmazeutische Zusammensetzungen, umfassend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein einzelnes Isomer, racemisches oder nicht-racemisches Gemisch aus Isomeren oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Solvat davon, zusammen mit mindestens einem pharmazeutisch akzeptablen Träger, und gegebenenfalls anderen therapeutischen und/oder prophylaktischen

Inhaltsstoffen.

[0060] Im allgemeinen werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in einer therapeutisch wirksamen Menge durch irgendein akzeptiertes Verabreichungsverfahren für Mittel, die einen gleichen Nutzen erfüllen, verabreicht. Geeignete Dosierbereiche betragen typischerweise 1–500 mg täglich, bevorzugt 1–100 mg täglich und am stärksten bevorzugt 1–30 mg täglich, in Abhängigkeit zahlreicher Faktoren, wie der Schwere der zu behandelnden Krankheit, dem Alter und der relativen Gesundheit des Patienten, der Leistungsfähigkeit der verwendeten Verbindung, dem/der Verabreichungsweg und -form, der Indikation gegen die die Verabreichung gerichtet ist und den Vorzügen und Erfahrungen des behandelnden Arztes. Ein Fachmann für die Behandlung solcher Krankheiten wird ohne unnötige Experimente und mit Hilfe seiner persönlichen Kenntnisse und der Offenbarung dieser Anmeldung eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen der vorliegenden Erfindung für eine gegebene Krankheit bestimmen können.

[0061] Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen als pharmazeutische Formulierungen, einschließlich derer, die zur oralen (einschließlich bukkalen und sublingualen), rektalen, nasalen, topischen, pulmonalen, vaginalen oder parenteralen (einschließlich intramuskulär, intraarteriell, intrathekal, subkutan und intravenös) Verabreichung geeignet sind, oder in einer Form, die zur Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation geeignet sind, verabreicht. Die bevorzugte Verabreichungsweise ist im allgemeinen unter Verwendung eines geeigneten täglichen Dosisregimes, welches gemäß dem Krankheitsgrad eingestellt werden kann, oral.

[0062] Eine Verbindung oder Verbindungen der vorliegenden Erfindung kann/können zusammen mit einem oder mehreren konventionellen Hilfsmitteln, Trägern oder Verdünnungsmitteln in die Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen und Einzeldosierungen gebracht werden. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen und Einzeldosierungsformen können aus konventionellen Inhaltsstoffen in konventionellen Anteilen mit oder ohne zusätzliche aktive Verbindungen oder Grundinhaltsstoffen bestehen, und die Einzeldosierungsformen können irgendeine geeignete wirksame Menge des Wirkstoffes entsprechend des beabsichtigten täglichen Dosierungsbereiches, der eingesetzt werden soll, enthalten. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können als Feststoffe, wie Tabletten oder gefüllte Kapseln, Halbfeststoffe, Pulver, Formulierungen mit nachhaltiger Freisetzung, oder Flüssigkeiten, wie Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Elixiere, oder gefüllte Kapseln zur oralen Verwendung, oder in Form von Zäpfchen zur rektalen oder vaginalen Verabreichung, oder in Form von sterilen Injektionslösungen zur parenteralen Verwendung eingesetzt werden. Formulierungen, die etwa ein (1) Milligramm Wirkstoff oder weitgehend etwa 0,01 bis etwa einhundert (100) Milligramm pro Tablette enthalten, sind demgemäß geeignete beispielhafte Einzeldosierungsformen.

[0063] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in einer breiten Vielzahl an oralen Verabreichungsdosierungsformen formuliert werden. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen und Dosierungsformen können eine Verbindung oder Verbindungen der vorliegenden Erfindung oder pharmazeutisch akzeptable Salze davon als Wirkstoff umfassen. Die pharmazeutisch akzeptablen Träger können entweder fest oder flüssig sein. Feststoffpräparate umfassen Pulver, Tabletten, Pillen, Kapseln, Cachets, Zäpfchen und dispergierbare Granulate. Ein fester Träger kann ein oder mehrere Substanzen sein, die ebenso als Verdünnungsmittel, Aromastoffe, Löslichmacher, Schmiermittel, Suspendiermittel, Bindemittel, Konservierungsmittel, Tablettenauflösungsmittel oder ein Einkapselungsmaterial dienen. In Pulvern ist der Träger im allgemeinen ein feindisperser Feststoff, der ein Gemisch mit dem fein verteilten Wirkstoff ist. In Tabletten wird der Wirkstoff im allgemeinen mit dem Träger mit der nötigen Bindungskapazität in geeigneten Anteilen gemischt und zu der gewünschten Form und Größe verdichtet. Die Pulver und Tabletten enthalten vorzugsweise etwa ein (1) bis etwa siebenzig (70) Prozent der aktiven Verbindung. Geeignete Träger umfassen Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talk, Zucker, Laktose, Pektin, Dextrin, Stärke, Gelatine, Traganth, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, ein niedrigschmelzendes Wachs, Kakaobutter und dergleichen, sind aber nicht darauf beschränkt. Der Ausdruck „Präparat“ soll die Formulierung der aktiven Verbindung mit dem Einkapselungsmaterial als Träger umfassen, was eine Kapsel bereitstellt, in der der Wirkstoff mit oder ohne Träger von einer Kapsel umgeben ist, die damit in Verbindung steht. Ebenso sind Cachets und Pastillen einbezogen. Tabletten, Pulver, Kapseln, Pillen, Cachets und Pastillen können als feste Formen zur oralen Verabreichung geeignet sein.

[0064] Andere Formen, die zur oralen Verabreichung geeignet sind, umfassen Flüssigpräparate, einschließlich Emulsionen, Sirups, Elixiere, wässrige Lösungen, wässrige Suspensionen oder Feststoffpräparate, die kurz vor der Verwendung in Flüssigpräparate umgewandelt werden können. Emulsionen können in Lösungen, beispielsweise in wässrigen Propylenglykollösungen, hergestellt werden, oder können Emulgatoren, wie beispielsweise Lezithin, Sorbitanmonooleat oder Akazie, enthalten. Wässrige Lösungen können durch Lösen des Wirkstoffs in Wasser und Zugabe von geeigneten Farbstoffen, Aromastoffen, Stabilisatoren und Verdi-

ckungsmitteln, hergestellt werden. Wässrige Suspensionen können durch Dispergieren des fein verteilten Wirkstoffs in Wasser mit viskosem Material, wie natürlichen oder synthetischen Gummis, Harzen, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und anderen allgemein bekannten Suspendiermitteln hergestellt werden. Flüssigpräparate umfassen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, und können zusätzlich zu dem Wirkstoff Farbstoffe, Aromastoffe, Stabilisatoren, Puffer, künstliche und natürliche Süßungsmittel, Dispergiermittel, Verdickungsmittel, Löslichmacher und dergleichen umfassen.

[0065] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur parenteralen Verabreichung formuliert werden (beispielsweise durch Injektion, beispielsweise Bolusinjektion oder kontinuierliche Infusion) und können in Einzeldosierungsform in Ampullen, vorgefüllten Spritzen, Infusionen mit geringem Volumen oder in Mehrfachdosierungsbehältern mit einem zugegebenen Konservierungsmittel vorliegen. Die Zusammensetzungen können diese Formen, wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wässrigen Vehikeln, beispielsweise Lösungen in wässrigem Polyethylenglykol, annehmen. Beispiele von öligen oder nicht-wässrigen Trägern, Verdünnungsmitteln, Lösungsmitteln oder Vehikeln umfassen Propylenglykol, Polyethylenglykol, Pflanzenöle (beispielsweise Olivenöl) und injizierbare organische Ester (beispielsweise Ethyloleat), und können Formulierungsmittel, wie Konservierungsmittel, Benetzungsmittel, Emulgatoren oder Suspendiermittel, Stabilisatoren und/oder Dispergiermittel enthalten. Alternativ kann der Wirkstoff in Pulverform vorliegen, der durch aseptische Isolation des sterilen Feststoffs oder durch Lyophilisierung aus Lösung zur Konstitution vor der Verwendung mit einem geeigneten Vehikel, beispielsweise sterilem, Pyrogen-freiem Wasser, erhalten wird.

[0066] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur topischen Verabreichung auf die Haut als Salben, Cremes oder Lotionen oder als transdermales Pflaster formuliert werden. Salben und Cremes können beispielsweise mit einer wässrigen oder öligen Base unter Zugabe eines geeigneten Verdickungsmittels und/oder Gelierungsmittels formuliert werden. Lotionen können mit einer wässrigen oder öligen Base formuliert werden und werden im allgemeinen ebenso ein oder mehrere Emulgatoren, Stabilisatoren, Dispergiermittel, Suspendiermittel, Verdickungsmittel oder Farbstoffe enthalten. Formulierungen, die zur topischen Verabreichung in den Mund geeignet sind, umfassen Pastillen, umfassend Wirkstoffe in einer aromatisierten Base, normalerweise Saccharose und Akazie oder Traganth; Pastillen, umfassend den Wirkstoff in einer inerten Base, wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Akazie; und Mundwasser, umfassend den Wirkstoff in einem geeigneten flüssigen Träger.

[0067] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Verabreichung als Zäpfchen formuliert werden. Ein niedrigschmelzendes Wachs, wie ein Gemisch aus Fettsäureglyceriden oder Kakaobutter, wird zunächst geschmolzen und der Wirkstoff wird homogen beispielsweise unter Rühren dispergiert. Das geschmolzene homogene Gemisch wird dann in Formen mit geeigneter Größe gegossen, kann abkühlen und verfestigt sich.

[0068] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur vaginalen Verabreichung formuliert werden. Pessarien, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprays, die zusätzlich zu dem Wirkstoff diese Träger enthalten, sind als geeignet in der Technik bekannt.

[0069] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur nasalen Verabreichung formuliert werden. Die Lösungen oder Suspensionen werden direkt in die Nasenhöhle durch konventionelle Mittel, beispielsweise mit einem Tropfer, einer Pipette oder einem Spray, aufgetragen. Die Formulierungen können in Einzel- oder Mehrfachdosierungsform bereitgestellt werden. In dem letzteren Fall eines Tropfers oder einer Pipette kann dies durch den Patienten erreicht werden, der ein geeignetes, vorbestimmtes Volumen der Lösung oder Suspension einnimmt. In dem Fall eines Sprays kann dies beispielsweise mittels einer dosierenden Zerstäubungssprühpumpe erreicht werden.

[0070] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Aerosolverabreichung, speziell in die Atemwege, und intranasalen Verabreichung formuliert werden. Die Verbindung wird im allgemeinen eine kleine Teilchengröße beispielsweise von der Größenordnung von fünf (5) Mikrometern oder weniger aufweisen. Eine solche Teilchengröße kann durch Mittel, die in der Technik bekannt sind, beispielsweise durch Mikronisation, erhalten werden. Der Wirkstoff wird in einer unter Druck gesetzten Verpackung mit einem geeigneten Treibmittel, wie Fluorchlorkohlenstoff (FCW), beispielsweise Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan oder Dichlortetrafluorethan, oder Kohlendioxid oder einem anderen geeigneten Gas bereitgestellt. Das Aerosol kann geeigneterweise ebenso ein oberflächenaktives Mittel, wie Lezithin, enthalten. Die Dosis an Arzneimittel kann durch ein Dosierventil kontrolliert werden. Alternativ können die Wirkstoffe in Form eines Trockenpulvers bereitgestellt werden, beispielsweise eine Pulvermischung der Verbindung in einer geeigneten Trockenpulvergrundlage, wie Laktose, Stärke, Stärkederivate, wie Nydroxypropylmethylcellulose und Polyvinylpyrrolidin (PVP). Der Pulverträger wird in der Nasenhöhle ein Gel bilden. Die Pulverzusammensetzung kann in Einzeldosierungsform, bei-

spielsweise in Kapseln oder Patronen von beispielsweise Gelatine oder Blisterpackungen vorliegen, aus denen das Pulver mittels eines Inhalators verabreicht werden kann.

[0071] Wenn gewünscht, können die Formulierungen mit Schutzhüllen hergestellt werden, die für die Verabreichung des Wirkstoffes mit nachhaltiger oder kontrollierter Freisetzung angepaßt sind. Beispielsweise können die erfindungsgemäßen Verbindungen in transdermale oder subkutane Arzneimittelabgabevorrichtungen formuliert werden. Diese Abgabesysteme sind vorteilhaft, wenn die nachhaltige Freisetzung der Verbindung notwendig ist, und wenn die Patientenmitarbeit mit einem Behandlungsregime kritisch ist. Die Verbindungen in transdermalen Abgabesystemen sind häufig an einem hauthaftenden Feststoffträger angebracht. Die Verbindung von Interesse kann ebenso mit einem Penetrationsenhancer, beispielsweise Azone (1-Dodecylazacycloheptan-2-on) kombiniert werden. Abgabesysteme mit nachhaltiger Freisetzung werden subkutan in die subdermale Schicht durch Chirurgie oder Injektion eingeführt. Die subdermalen Implantate kapseln die Verbindung in eine lipidlösliche Membran, beispielsweise Silikongummi, oder ein biologisch abbaubares Polymer, beispielsweise Polymilchsäure, ein.

[0072] Die pharmazeutischen Präparate liegen vorzugsweise in Einzeldosierungsformen vor. In einer solchen Form wird das Präparat in Einzeldosierungen unterteilt, die geeignete Mengen des Wirkstoffs enthalten. Die Einzeldosierungsform kann ein verpacktes Präparat sein, wobei die Verpackung einzelne Mengen des Präparats enthält, wie verpackte Tabletten, Kapseln und Pulver in Phiolen oder Ampullen. Ebenso kann die Einzeldosierungsform eine) Kapsel, Tablette, Cachet oder Pastille selbst sein, oder kann die geeignete Anzahl von einer von diesen in verpackter Form sein.

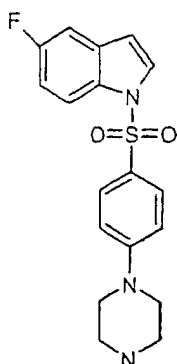
[0073] Andere geeignete pharmazeutische Träger und ihre Formulierungen werden in Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, herausgegeben von E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19. Auflage, Easton, Pennsylvania, beschrieben. Repräsentative pharmazeutische Formulierungen, die eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten, werden in Beispiel 4 beschrieben.

BEISPIELE

[0074] Die folgenden Herstellungen und Beispiele werden angegeben, damit sie für den Fachmann deutlicher verständlich sind, und er die vorliegende Erfindung anwenden kann. Sie sollen den Umfang der vorliegenden Erfindung nicht einschränken, sondern nur illustrativ und repräsentativ dafür sein.

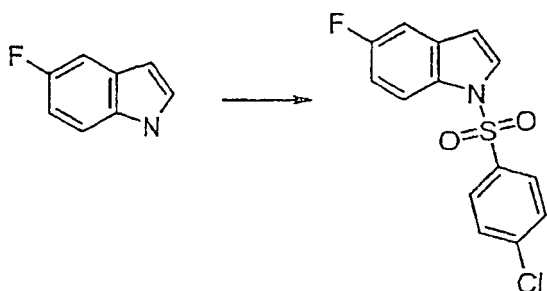
Beispiel 1

5-Fluor-1-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol



Schritt 1

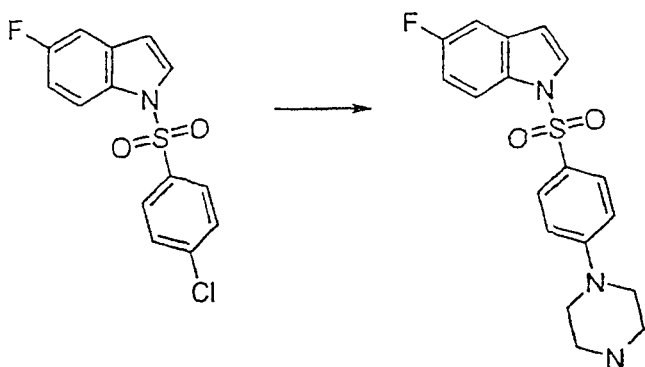
1-(4-Chlor-benzolsulfonyl)-5-fluor-1H-indol



[0075] Ein Gemisch aus 5-Fluorindol (1,0 g, 7,4 mmol), 4-Chlorbenzolsulfonylchlorid (1,6 g, 7,6 mmol), Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat (0,05 g), 4N Natriumhydroxid (5 ml, 20 mmol) und Toluol (6 ml) wurde bei Raumtemperatur für 15 h gerührt. Das Gemisch wurde mit 10 ml Wasser verdünnt und mit 25 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit 10 ml Wasser, 10 ml gesättigtem Natriumchlorid gewaschen und dann getrocknet (wasserfreies Magnesiumsulfat). Die Lösung wurde unter reduziertem Druck konzentriert. Der Rest wurde aus Ethylether/Hexan umkristallisiert, wodurch 1-(4-Chlor-benzolsulfonyl)-5-Fuor-1H-indol (1,74 g), Smp. 108–109 °C, erhalten wurde.

Schritt 2

5-Fluor-1-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol



[0076] Eine Lösung aus 1-(4-Chlorbenzolsulfonyl)-5-fluor-1H-indol (0,210 g, 0,7 mmol) und wasserfreiem Piperazin (0,3 g, 3,4 mmol) in Dimethylsulfoxid (3,0 ml) wurde bei 100 °C in einem Bombenrohr für 16 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 15 ml Wasser verdünnt und mit 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit drei 10 ml-Anteilen Wasser, 10 ml gesättigtem Natriumchlorid gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter reduziertem Druck konzentriert. Der Rest wurde aus Ethylacetat/Hexan umkristallisiert, wodurch das 5-Fluor-1-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol (0,123 g), Smp. 77–78 °C, erhalten wurde.

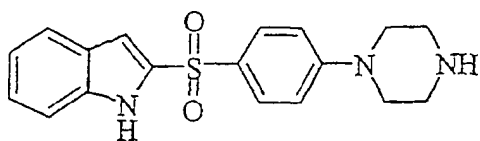
[0077] Dem oben in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren folgend, aber unter Ersetzen von 5-Fluorindol in Schritt 1 durch andere entsprechende Indole, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- 4-Brom-1-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
- 5-Methoxy-1-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
- 1-(4-Piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
- 5-Fluor-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol;
- 3-Chlor-5-methoxy-2-methyl-1-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol.

[0078] Dem oben in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren folgend, aber unter Ersetzen von Piperazin in Schritt 2 durch N-Methylpiperazin, wurde die Verbindung 5-Fluor-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol hergestellt.

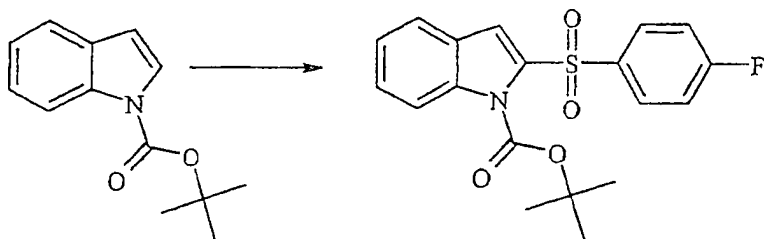
Beispiel 2

2-(4-Piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol



Schritt 1

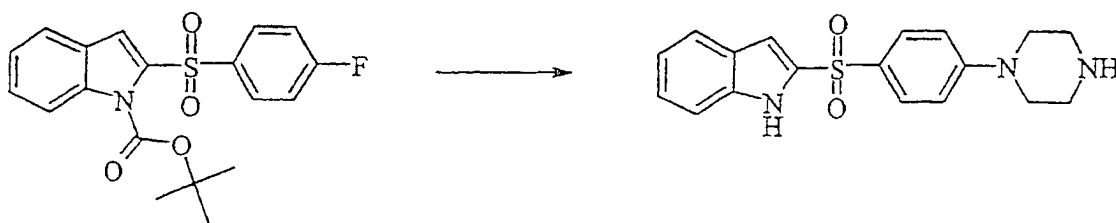
2-(4-Fluor-benzolsulfonyl)-indol-1-carbonsäure-tert-butylester



[0079] Eine Lösung aus 1-Indolcarbonsäure-tert-butylester (1,88 g, 8,65 mmol) in 100 ml wasserfreiem THF wurde in einem Trockeneis/Acetonbad unter einer Argongasdecke auf -78°C abgekühlt. Eine frische herkömmliche 1,7 M-Lösung (Aldrich) aus t-BuLi in Pentan (10,2 ml, 17,3 mmol, 2,0 Äqu.) wurde langsam zu dem Rührgemisch mittels Spritze zugegeben. Während der Zugabe wechselte die Lösung von einer hellen bernsteinfarbenen-rötlichen Färbung zu einer dunklen, orange-burgunderfarbenen Färbung. Nachdem die Zugabe beendet war, wurde das Reaktionsgemisch für 45 Minuten bei -78°C gerührt und dann wurde 4-Fluorbenzolsulfonylfluorid langsam zu dem Reaktionsgemisch zugegeben, während vorsichtig eine Innentemperatur von $< -65^{\circ}\text{C}$ gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde bei -75 bis -78°C für einen Zeitraum von 20 Minuten gehalten, nachdem die Zugabe beendet war, konnte sich dann auf Raumtemperatur erwärmen, wo es für 2 h verblieb. Das Reaktionsgemisch wurde in 500 ml einer gesättigten NH_4Cl -Lösung gegossen, mit 500 ml EtOAc verdünnt und gut gemischt. Die helle bernsteinfarbene-orangefarbene organische Schicht wurde abgetrennt, mit Salzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Eindampfen des Lösungsmittels ergab ein dunkles bernsteinfarbendes Öl, das auf Kieselgel chromatographiert wurde, Gradientenelution mit 10%igem EtOAc/Hexan, gefolgt von CHCl_3 , wodurch 1,40 g, 3,73 mmol, 43,1 % Ausbeute des 2-(4-Fluor-benzolsulfonyl)-indol-1-carbonsäure-tert-butylesters als bernsteinfarbendes Öl erhalten wurden, das sich beim Stehenlassen zu einem hellen rötlich-braunen Feststoff verfestigte, der einen Schmelzpunkt im Bereich von 88 – 93°C aufwies.

Schritt 2

2-(4-Piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol

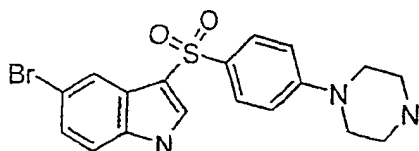


[0080] Die Boc-Schutzgruppe an 0,530 g, 1,41 mmol des 2-(4-Fluor-benzolsulfonyl)-indol-1-carbonsäure-tert-butylesters von Schritt 1 wurde durch Rühren bei Raumtemperatur in 3 ml sauberer TFA entfernt. Das Reaktionsgemisch färbte sich während des Rührens leicht zu einem Burgunderfarbton. Das TFA wurde durch Zugabe von 25 ml Toluol und Entfernen des Lösungsmittels/TFA als ein Azeotrop entfernt. Dies wurde wiederholt und der ölige Rest wurde dann unter Verwendung von 5 ml DMSO in ein Einschmelzrohr übertragen. Festes Piperazin (0,61 g, 7,06 mmol, 5 Äqu.) wurde zugegeben, das Rohr wurde verschlossen und das Reaktionsgemisch bei 100°C (Badtemp.) für einen Zeitraum von 16 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch konnte sich auf Raumtemperatur abkühlen, wurde mit 400 ml Ethylacetat verdünnt, dann nacheinander mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, Wasser, Salzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das

Eindampfen des Lösungsmittels ergab Braunglas, das mit wasserfreiem Diethylether behandelt wurde. Hexan (25 ml) wurde zu der Lösung zugegeben, wodurch eine kleine Menge Feststoff aus der Lösung zerrieben wurde. Das Gemisch wurde in einem Eis-Wasserbad auf 0 °C abgekühlt, gefolgt von Vakuumfiltration des gebrochen weißen Feststoffes. Nach dem Trocknen wurden 0,150 g, 0,44 mmol, 31,1 % Ausbeute 2-(4-Piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol mit einem Schmelzpunkt in dem Bereich von 246–248,5 °C und M + H von 342 erhalten.

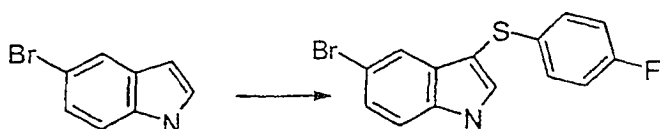
Beispiel 3

5-Brom-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol



Schritt 1

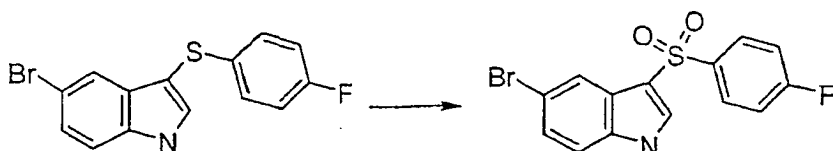
5-Brom-3-(4-fluor-phenylsulfanyl)-1H-indol



[0081] Zu einem gerührten Gemisch aus Natriumhydrid (100 %, 0,156 g, 6,5 mmol) in trockenem N,N-Dimethylformamid (12 ml) wurde 5-Bromindol (0,98 g, 5 mmol) zugegeben. Nach 5 Minuten wurde 4-Fluorphenyl-disulfid (1,4 g, 5,5 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 48 h gerührt. Das Gemisch wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und mit 25 ml Ethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit 1,5M Natriumcarbonat (5 ml, 7,5 mmol), 5 ml Wasser gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter reduziertem Druck konzentriert, wodurch 5-Brom-3-(4-fluor-phenylsulfanyl)-1H-indol (1,34 g) erhalten wurde.

Schritt 2

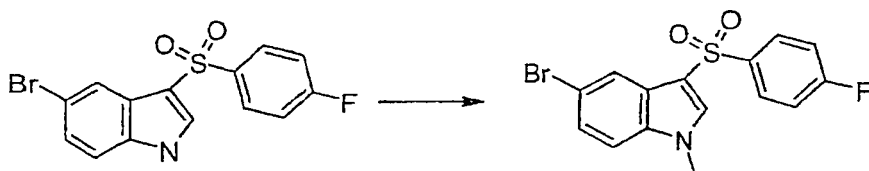
5-Brom-3-(4-fluor-benzolsulfonyl)-1H-indol



[0082] Das 5-Brom-3-(4-fluor-phenylsulfanyl)-1H-indol (1,34 g, 4,16 mmol) von Schritt 1 wurde in Ameisensäure (20 ml) suspendiert. Dazu wurde 30%iges Wasserstoffperoxid (0,94 g, 8,3 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Das Gemisch wurde mit 80 ml Wasser verdünnt und mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit 1,5M Natriumcarbonat (20 ml, 30 mmol) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter reduziertem Druck konzentriert. Der Rest wurde aus Ether/Hexan umkristallisiert, wodurch 5-Brom-3-(4-fluor-benzolsulfonyl)-1H-indol (1,4 g, 4,0 mmol), Smp. 163–164 °C, erhalten wurde.

Schritt 3

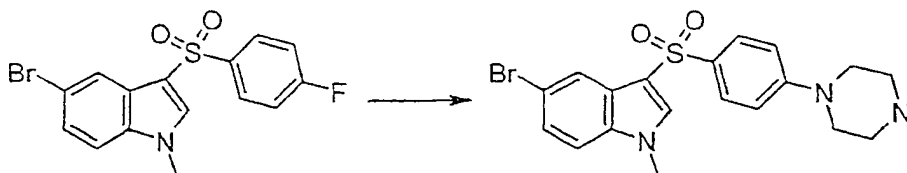
5-Brom-3-(4-fluor-benzolsulfonyl)-1-methyl-1H-indol



[0083] Zu einer gerührten Lösung aus 5-Brom-3-(4-fluor-benzolsulfonyl)-1H-indol (0,315 g, 0,89 mmol) in Tetrahydrofuran (4 ml) wurde 1M Kalium-t-butoxid/THF (1,0 ml, 1,0 mmol) zugegeben. Nach 10 Minuten wurde Iodmethan (0,16 g, 1,1 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und dann unter Elution mit 50%igem Ethylacetat/Hexan durch ein Pad aus Kieselgel (230–400 Mesh) geleitet. Das Eluat wurde unter reduziertem Druck konzentriert, wodurch 5-Brom-3-(4-fluor-benzolsulfonyl)-1-methyl-1H-indol erhalten wurde.

Schritt 4

5-Brom-1-methyl-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol



[0084] Das 5-Brom-3-(4-fluor-benzolsulfonyl)-1-methyl-1H-indol (0,30 g, 0,85 mmol) wurde mit Piperazin (0,34 g, 4 mmol) und Methylsulfoxid (3 ml) gemischt. Das Gemisch wurde bei 120 °C in einem Bombenrohr für 3 Stunden erhitzt. Das Gemisch wurde mit 10 ml Wasser verdünnt und der resultierende Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und aus Chloroform/Benzol umkristallisiert, wodurch 5-Brom-1-methyl-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol (0,302 g, 0,695 mmol), M + H 436, erhalten wurde.

[0085] Ebenso wurden, dem oben in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren folgend, aber unter Ersetzen von 5-Bromindol in Schritt 1 durch andere geeignete Indole, die folgenden Verbindungen hergestellt:

1-Methyl-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol und
6-Chlor-1-methyl-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol.

[0086] Ebenso wurden, dem oben in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren folgend, aber durch Überspringen des Schrittes 3 und direktes Fortfahren mit Schritt 4 (und unter Verwendung verschiedener geeigneter Indole in Schritt 1), die folgenden Verbindungen hergestellt:

5-Brom-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
3-(4-Piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
6-Chlor-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
4-Chlor-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
5-Methoxy-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
5-Chlor-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
7-Chlor-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
7-Brom-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
4-Brom-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
5-Brom-3-(3-chlor-4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
5-Iod-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol und
6-Brom-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol.

[0087] Ebenso wurden, dem oben in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren folgend, aber durch Überspringen des Schrittes 3 und direktes Fortfahren mit Schritt 4 und unter Ersetzen von Piperazin durch N-Methylpiperazin (unter Verwendung verschiedener geeigneter Indole in Schritt 1), die folgenden Verbindungen hergestellt:

3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol;
7-Brom-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol;
6-Brom-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol;
5-Iod-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol und
4-Brom-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol.

[0088] Ebenso wurden, dem oben in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren folgend, durch Überspringen des Schrittes 3 und direktes Fortfahren mit Schritt 4, unter Verwendung verschiedener geeigneter Indole in Schritt 1 und Ersetzen von

4-Fluorphenyldisulfid in Schritt 1 durch die geeigneten Disulfide, die folgenden Verbindungen hergestellt:
5-Chlor-3-(3-chlor-4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
5-Chlor-3-(2-chlor-4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;

3-(2-Chlor-4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 3-(3-Chlor-4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol und
 5-Brom-3-(2-chlor-4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol.

[0089] Ebenso wurden, dem oben in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren folgend, durch Überspringen des Schrittes 3 und direktes Fortfahren mit Schritt 4 (und Ersetzen von Piperazin durch N-Methylpiperazin), unter Verwendung verschiedener geeigneter Indole in Schritt 1 und Ersetzen von 4-Fluorphenyldisulfid in Schritt 1 durch die geeigneten Phenylidisulfide, die folgenden Verbindungen hergestellt:

5-Brom-3-[2-chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol;
 5-Chlor-3-(3-chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Brom-3-(3-chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 3-(3-Chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Chlor-3-(2-chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 3-(2-Chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1H-indol und
 5-Brom-3-(2-chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1H-indol.

Beispiel 4

[0090] Pharmazeutische Präparate für die Abgabe auf verschiedenen Wegen wurden formuliert, wie in den folgenden Tabellen gezeigt. „Wirkstoff“ oder „aktive Verbindung“, wie in den Tabellen verwendet, bedeutet eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I.

Zusammensetzung zur oralen Verabreichung

Inhaltsstoff	Gew.-%
Wirkstoff	20,0 %
Laktose	79,5 %
Magnesiumstearat	0,5 %

[0091] Die Inhaltsstoffe wurden gemischt und in Kapseln dispensiert, die jeweils etwa 100 mg enthielten; eine Kapsel würde einer gesamten täglichen Dosis nahe kommen.

Zusammensetzung zur oralen Verabreichung

Inhaltsstoff	Gew.-%
Wirkstoff	20,0 %
Magnesiumstearat	0,5 %
Crosscarmellose-Natrium	2,0 %
Laktose	76,5 %
PVP (Polyvinylpyrrolidin)	1,0 %

[0092] Die Inhaltsstoffe werden vereinigt und unter Verwendung eines Lösungsmittels, wie Methanol, granuliert. Die Formulierung wird dann getrocknet und zu Tabletten (enthaltend etwa 20 mg aktive Verbindung) mit einer geeigneten Tablettiermaschine geformt.

Zusammensetzung zur oralen Verabreichung

Inhaltsstoff	Menge
aktive Verbindung	1,0 g
Fumarsäure	0,5 g
Natriumchlorid	2,0 g
Methylparaben	0,15 g
Propylparaben	0,05 g
Kristallzucker	25,5 g
Sorbitol (70%ige Lösung)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Geschmacksstoff	0,035 ml
Farbmittel	0,5 mg
destilliertes Wasser	q.s. auf 100 ml

[0093] Die Inhaltsstoffe werden unter Bildung einer Suspension zur oralen Verabreichung gemischt.

Parenterale Formulierung

Inhaltsstoff	Gew.-%
Wirkstoff	0,25 g
Natriumchlorid	q.s. um sie isotonisch zu machen
Wasser zur Injektion auf	100 ml

[0094] Der Wirkstoff wird in einem Teil des Wassers für die Injektion gelöst. Eine ausreichende Menge an Natriumchlorid wird dann unter Rühren zugegeben, um die Lösung isotonisch zu machen. Die Lösung wurde mit dem Rest an Wasser für die Injektion auf das Gewicht aufgefüllt, durch einen 0,2-µm-Membranfilter filtriert und unter sterilen Bedingungen verpackt.

Zäpfchenformulierung

Inhaltsstoff	Gew.-%
Wirkstoff	1,0 %
Polyethylenglykol 1000	74,5 %
Polyethylenglykol 4000	24,5 %

[0095] Die Inhaltsstoffe werden gemeinsam geschmolzen und auf einem Dampfbad gemischt, und in Formen gegossen, die 2,5 g Gesamtgewicht enthalten.

Topische Formulierung

Inhaltsstoffe	g
aktive Verbindung	0,2 - 2
Span 60	2
Tween 60	2
Mineralöl	5
Petrolatum	10
Methylparaben	0,15
Propylparaben	0,05
BHA (butyliertes Hydroxyanisol)	0,01
Wasser	q.s. 100

[0096] Alle Inhaltsstoffe, außer Wasser, wurden vereinigt und auf etwa 60 °C unter Rühren erhitzt. Eine ausreichende Menge an Wasser bei etwa 60 °C wurde dann unter kräftigem Rühren zugegeben, um die Inhaltsstoffe zu emulgieren, und Wasser wurde dann q.s. zugegeben, etwa 100 g.

[0097] Mehrere wässrige Suspensionen, enthaltend etwa 0,025 bis 0,5 % aktive Verbindung, werden als Nasensprayformulierungen hergestellt. Die Formulierungen enthalten gegebenenfalls inaktive Inhaltsstoffe, wie beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Dextrose und dergleichen. Salzsäure kann zugegeben werden, um den pH einzustellen. Die Nasensprayformulierungen können über eine Nasenspraydosierpumpe verabreicht werden, die typischerweise etwa 50 bis 100 ml der Formulierung pro Betätigung abgibt. Ein typischer Dosierungsplan beträgt 2 bis 4 Sprühungen alle 4 bis 12 Stunden.

Beispiel 5

Radioliganden-Bindungs-Studien

[0098] Die Bindungsaktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen in vitro wurde folgendermaßen bestimmt. Doppelte Bestimmungen der Ligandenaffinität werden durch Konkurrenz für die Bindung von [³H]LSD in Zellmembranen durchgeführt, die aus HEK293-Zellen stammen, welche einen rekombinanten menschlichen 5-HT₆-Rezeptor stabil exprimieren.

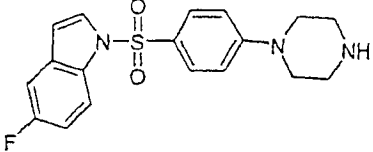
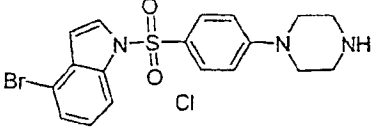
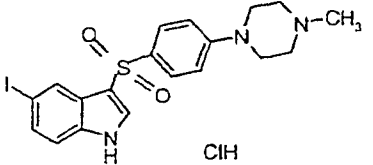
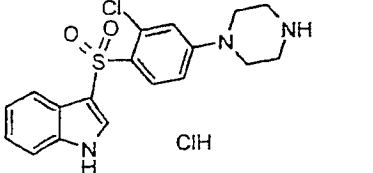
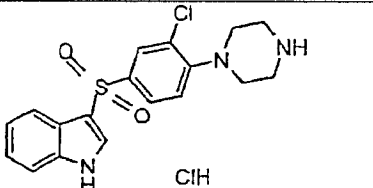
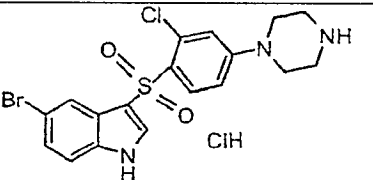
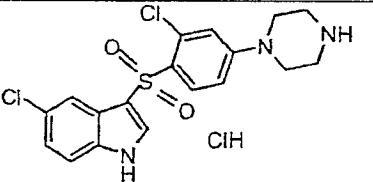
[0099] Alle Bestimmungen wurden in Assaypuffer, die 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgSO₄, 0,5 mM EDTA, 1 mM Ascorbinsäure, pH 7,4 bei 37 °C enthält, in einem Reaktionsvolumen von 250 µl durchgeführt. Assayröhrchen, enthaltend [³H]LSD (5 nM), Konkurrenzligand und Membran, wurden in einem Schüttelwasserbad für 60 min bei 37 °C inkubiert, auf Packard-GF-B-Platten (vorgetränkt mit 0,3 % PEI) unter Verwendung eines Packard-96-Loch-Zellharvesters filtriert und dreimal in eiskalter 50 mM-Tris-HCl gewaschen. Gebundenes [³H]LSD wurde als radioaktive Zählungen pro Minute unter Verwendung von Packard TopCount bestimmt.

[0100] Die Verdrängung von [³H]LSD von den Bindungsstellen wurde durch Anpassen der Konzentrations-Bindungs-Daten an eine logische 4-Parameter-Gleichung quantitativ bestimmt:

$$\text{Bindung} = \text{Basis} + \left(\frac{\text{Bmax} - \text{Basis}}{1 + 10^{-\text{Hill}(\log[\text{Ligand}] - \log \text{IC}_{50})}} \right),$$

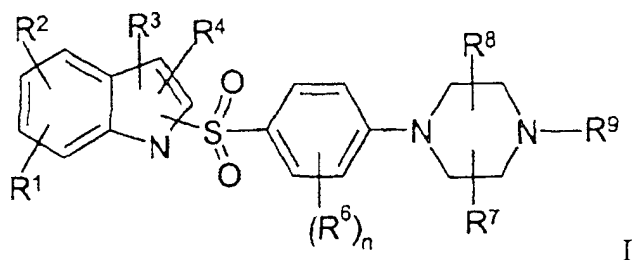
worin Hill der Hill-Anstieg ist, [Ligand] die Konzentration des konkurrierenden Radioliganden ist und IC₅₀ die Konzentration des Radioliganden ist, die die halbmaximale spezifische Bindung des Radioliganden erzeugt. Das spezifische Bindungsfenster ist die Differenz zwischen Bmax und den Basisparametern.

[0101] Unter Verwendung der Verfahrensweise dieses Beispiels wurden Verbindungen der Formel I getestet und es wurde festgestellt, daß sie selektive 5-HT₆-Antagonisten sind, wie nachstehend gezeigt:

#	STRUKTUR	NAME	pKi	BEISPIEL
1		5-Fluor-1-(4-piperazin-1-yl-benzol-sulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	9,0	1
4		1-(4-Piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	9,05	1
21		5-Iod-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1 <i>H</i> -indol	9,15	3
26		3-(2-Chlor-4-piperazin-1-yl-benzol-sulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	9,32	3
27		3-(3-Chlor-4-piperazin-1-yl-benzol-sulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	9,36	3
29		5-Brom-3-(2-chlor-4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	9,54	3
35		5-Chlor-3-(2-chlor-4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1 <i>H</i> -indol	9,61	3

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel:



worin:

R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Acyl, Halogen, Nitro, Amino, Cyano, Alkoxy, Hydroxy, Aryloxy, Alkylthio, Arylthio, Thiol, Carbonylamino, Aminocarbonyl oder Halogenalkyl sind;
 R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Acyl, Aryl oder Arylalkyl sind;

n 0 bis 4 ist;

R⁶ bei jedem unabhängigen Vorkommen Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy oder Halogen ist;

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl sind; und

R⁹ Wasserstoff, Alkyl oder Arylalkyl ist;

oder ein einzelnes Isomer, ein racemisches oder nicht-racemisches Gemisch aus Isomeren oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Solvat davon.

2. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin:

R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen oder Alkoxy sind;

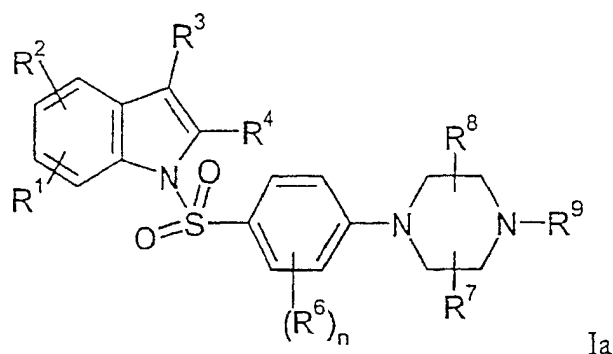
R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen oder Alkyl sind;

n 1 ist und R⁶ Wasserstoff oder Halogen ist;

R⁷ und R⁸ Wasserstoff sind und

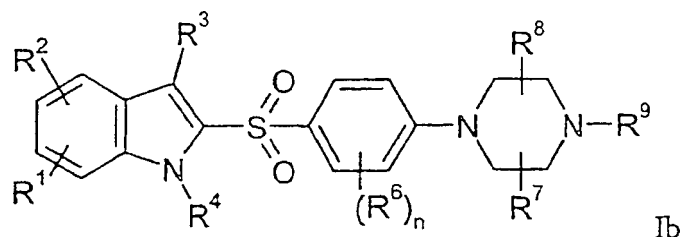
R⁹ Wasserstoff oder Alkyl ist.

3. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin die Verbindung die Formel:



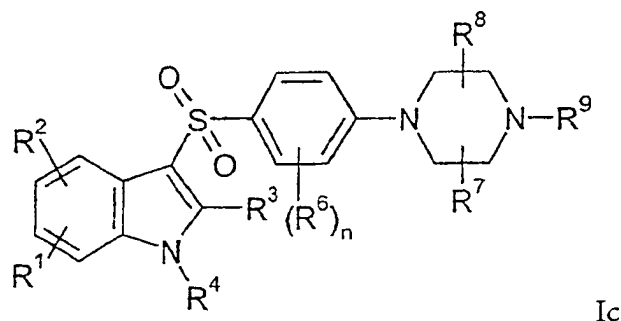
aufweist, worin R¹, R², R³, R⁴, n, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ in Anspruch 1 definiert sind.

4. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin die Verbindung die Formel:



aufweist, worin R¹, R², R³, R⁴, n, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ in Anspruch 1 definiert sind.

5. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin die Verbindung die Formel:



aufweist, worin R¹, R², R³, R⁴, n, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ in Anspruch 1 definiert sind.

6. Verbindung der Formel Ia nach Anspruch 3, worin R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen oder Alkoxy sind, R³ Wasserstoff oder Halogen ist; R⁴ Wasserstoff oder Alkyl ist; R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoff sind und R⁹ Wasserstoff oder Alkyl ist.

7. Verbindung der Formel Ia nach Anspruch 6, worin R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff, Flu-

or, Brom oder Methoxy sind; R³ Wasserstoff oder Chlor ist; R⁴ jeweils Wasserstoff oder Methyl ist; R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoff sind und R⁹ Wasserstoff oder Methyl ist.

8. Verbindung der Formel Ia nach Anspruch 7, wobei die Verbindung:

5-Fluor-1-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 4-Brom-1-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Methoxy-1-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 1-(4-Piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Fluor-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol;
 3-Chlor-5-methoxy-2-methyl-1-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol ist.

9. Verbindung der Formel Ib nach Anspruch 4, worin R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ Wasserstoff sind.

10. Verbindung der Formel Ib nach Anspruch 9, wobei die Verbindung:

2-(4-Piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol ist.

11. Verbindung der Formel Ic nach Anspruch 5, worin R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen oder Alkoxy sind; R³ Wasserstoff ist; R⁴ Wasserstoff oder Alkyl ist; n 1 ist und R⁶ Wasserstoff oder Halogen ist; R⁷ und R⁸ Wasserstoff sind und R⁹ Wasserstoff oder Alkyl ist.

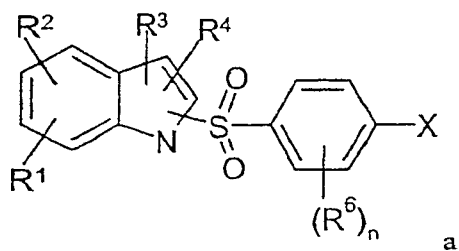
12. Verbindung der Formel Ic nach Anspruch 11, worin R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod oder Methoxy sind; R³ Wasserstoff ist; R⁴ Wasserstoff oder Methyl ist; n 1 ist und R⁶ Wasserstoff oder Chlor ist; R⁷ und R⁸ Wasserstoff sind und R⁹ Wasserstoff oder Methyl ist.

13. Verbindung der Formel Ic nach Anspruch 12, wobei die Verbindung:

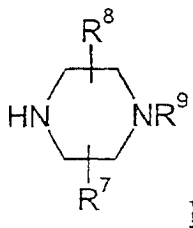
5-Brom-1-methyl-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Brom-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 3-(4-Piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 1-Methyl-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 6-Chlor-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 4-Chlor-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Methoxy-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Chlor-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 7-Chlor-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 6-Chlor-1-methyl-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol;
 7-Brom-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol;
 7-Brom-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 7-Brom-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 6-Brom-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol;
 5-Iod-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol;
 4-Brom-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol;
 4-Brom-3-(4-piperazin-1-yl-benzosulfonyl)-1H-indol;
 5-Iod-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 6-Brom-3-(4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 3-(2-Chlor-4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 3-(3-Chlor-4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Brom-3-[2-chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1H-indol;
 5-Brom-3-(2-chlor-4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Chlor-3-(3-chlor-4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Chlor-3-(3-chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 3-(3-Chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Brom-3-(3-chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Brom-3-(3-chlor-4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Chlor-3-(2-chlor-4-piperazin-1-yl-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Chlor-3-(2-chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 3-(2-Chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1H-indol;
 5-Brom-3-(2-chlor-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzolsulfonyl)-1H-indol ist.

14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, umfassend das Kontaktie-

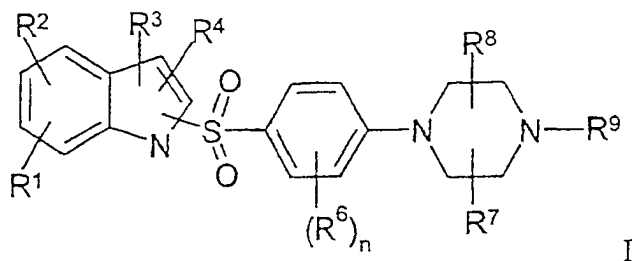
ren eines 4-Halogenbenzolsulfonyl-indols der Formel:



worin X Halogen ist,
mit einem Piperazin der Formel:

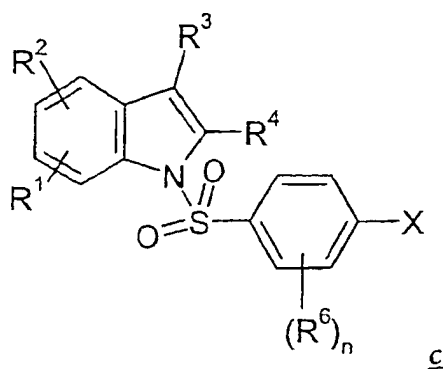


zur Herstellung einer Verbindung der Formel:

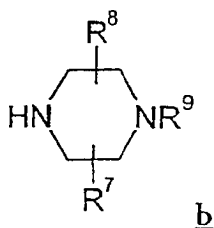


worin n, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ wie in Anspruch 1 definiert sind.

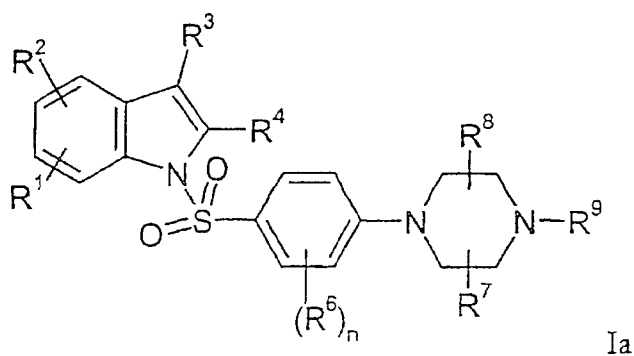
15. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia nach Anspruch 3, umfassend das Kontaktieren der Formel



worin X Halogen ist,
mit einem Piperazin der Formel:

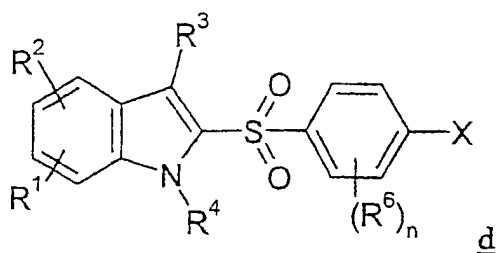


zur Herstellung einer Verbindung der Formel:

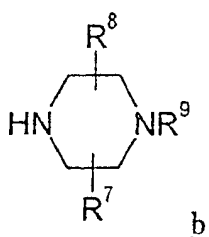


worin n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 wie in Anspruch 1 definiert sind.

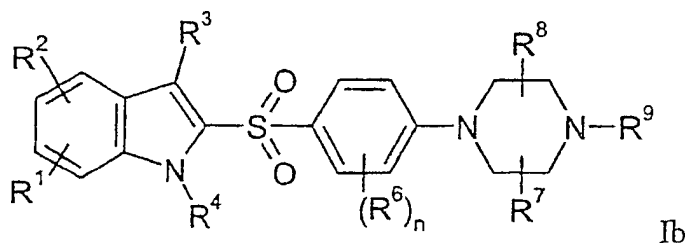
16. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ib nach Anspruch 4, umfassend das Kontaktieren der Formel



worin X Halogen ist,
mit einem Piperazin der Formel:

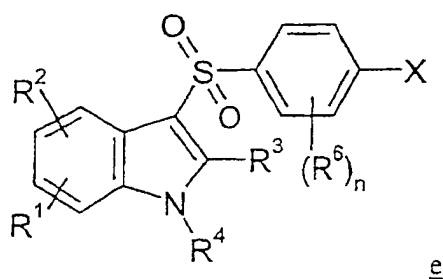


zur Herstellung einer Verbindung der Formel:



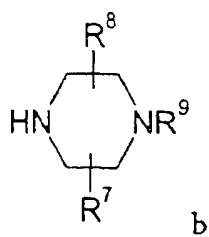
worin n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 wie in Anspruch 1 definiert sind.

17. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ic nach Anspruch 5, umfassend das Kontaktieren der Formel

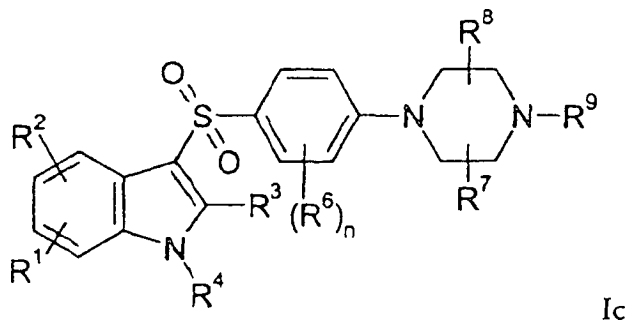


worin X Halogen ist,

mit einem Piperazin der Formel:



zur Herstellung einer Verbindung der Formel:



worin n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 wie in Anspruch 1 definiert sind.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge von mindestens einer Verbindung nach Anspruch 1 bis 13 in Beimischung mit einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Träger(n), für die Behandlung von Krankheiten.

19. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung oder Vorbeugung eines Krankheitszustands, welcher durch 5-HT₆-Antagonist gelindert wird.

20. Verwendung nach Anspruch 19, wobei der Krankheitszustand Störungen des ZNS umfaßt.

21. Verwendung nach Anspruch 20, wobei der Krankheitszustand Psychosen, Schizophrenie, manische Depressionen, neurologische Erkrankungen, Gedächtnisstörungen, Aufmerksamkeitsschwäche, Parkinson-Krankheit, amyotrophe Lateralsklerose, Alzheimer-Krankheit und Huntington-Krankheit umfaßt.

22. Verwendung nach Anspruch 19, wobei der Krankheitszustand Störungen des Magen-Darm-Trakts umfaßt.

23. Verwendung nach Anspruch 19, wobei der Krankheitszustand Fettleibigkeit umfaßt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen