



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 30 405 T2 2006.01.26

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 994 862 B1

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: C07D 241/00 (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 30 405.5

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP98/04973

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 945 162.0

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 99/002502

(86) PCT-Anmeldetag: 09.07.1998

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 21.01.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 26.04.2000

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 01.06.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 26.01.2006

(30) Unionspriorität:

9714530 11.07.1997 GB

9724530 19.11.1997 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

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

(72) Erfinder:

BROMIDGE, Mark,, Steven, Harlow, Essex CM19  
5AW, GB; MOSS, Frederik,, Stephen, Harlow,  
Essex CM19 5AW, GB

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(54) Bezeichnung: SULFONAMID-DERIVATE ALS 5-HT6 RECEPTOR ANTAGONISTEN UND VERFAHREN ZU IHRER  
HERSTELLUNG

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 eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

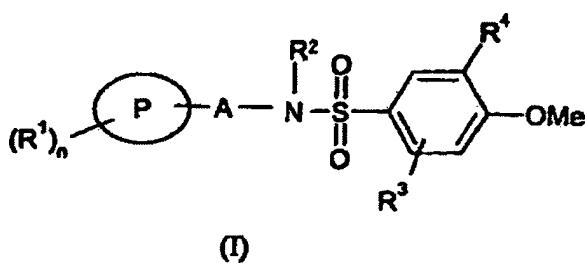
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

**[0001]** Diese Erfindung betrifft neue Verbindungen mit pharmakologischer Wirkung, Verfahren zu ihrer Herstellung, Zusammensetzungen, die sie enthalten und ihre Verwendung bei der Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems.

**[0002]** Die EPA 0 021 580 und EPA 0 076 072 beschreiben Sulfonamidderivate, von denen offenbart wird, dass sie antiarrhythmische Wirkung aufweisen. Die EP 0815861 und WO 98/27081 beschreiben beide eine Reihe von Sulfonamidderivaten, von denen behauptet wird, dass sie 5HT<sub>6</sub>-Rezeptor-Antagonisten sind. Die WO 98/27058 beschreibt eine Reihe von Carboxamidderivaten, von denen behauptet wird, dass sie 5HT<sub>6</sub>-Rezeptor-Antagonisten sind. Die WO 97/29097 beschreibt eine Reihe von Sulfonamidderivaten, von denen behauptet wird, dass sie 5HT<sub>7</sub>-Rezeptor-Antagonisten sind. Die WO 95/04729, WO 95/15954, WO 97/07120 und WO 97/14689 beschreiben alle eine Reihe von Carboxamidderivaten, von denen behauptet wird, dass sie 5HT<sub>1D</sub>-Rezeptor-Antagonisten sind. Die DE 2442851 beschreibt eine Reihe von Sulfonamidderivaten, von denen offenbart wird, dass sie blutdrucksenkende Wirkung aufweisen. Monsma et al. (1993), Mol. Pharmacol. 43(3) 320-327, beschreiben die Identifizierung des 5H7<sub>6</sub>-Rezeptors. Hoyer und Martin (1997), Neuropharmacology 36, 419-428, Saudou und Hen (1994), Med. Chem. Res. 4(1), 16-84 und Bond und Girdlestone (1996), TIPS 17(3), 85-89, diskutieren alle die Klassifizierung und die Nomenklatur der 5HT-Rezeptor-Unterarten. Eglen et al. (1997), TIPS 18(4), 104-107, beschreiben die Identifizierung des 5HT<sub>7</sub>-Rezeptors. Martin et al., (1998), TIPS 19(1) 2-4, beschreiben die Struktur- und Signaleigenschaften von 5-HT-Rezeptoren. Jorand-Lebrun et al. (1997), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 7(24), 3183-3188, beschreiben eine Reihe von Carboxamidderivaten als 5HT<sub>1B</sub>-Rezeptor-Antagonisten. Es wurde nun eine strukturell verschiedene Klasse von Verbindungen entdeckt, von denen gefunden wurde, dass sie 5HT<sub>6</sub>-Rezeptor-antagonistische Wirkung aufweisen. Von 5HT<sub>6</sub>-Rezeptor-Antagonisten wird geglaubt, dass sie von möglicher Verwendung bei der Behandlung von gewissen Störungen des zentralen Nervensystems, wie z. B. Angstgefühl, Depression, Epilepsie, obsessiv-kompulsive Störungen, Migräne, Alzheimersche Krankheit, Schlafstörungen (einschließlich Unruhe im Tagesrhythmus), Essstörungen wie z. B. Anorexie und Bulimie, Panikattacken, Entzug des Missbrauchs von Drogen wie z. B. Kokain, Ethanol, Nikotin und Benzodiazepinen, Schizophrenie, und auch Störungen, die mit Rückenmarkstrauma und/oder Schädigung des Kopfes wie z. B. Hydrocephalus verbunden sind, sind. Von den Verbindungen der Erfindung wird auch erwartet, dass sie bei der Verbesserung des kognitiven Gedächtnisses von Nutzen sind. Von Verbindungen der Erfindung wird auch erwartet, dass sie bei der Behandlung von gewissen Magen-Darm-Störungen wie z. B. Reizkolon verwendbar sind.

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



wobei:

P Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl, ein bicyclischer heterocyclischer Ring, ein ticyclischer heteroaromatischer Ring oder ein 5- bis 7-gliedriger heterocyclischer Ring ist, wobei jeder 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, enthält;

A eine Einfachbindung, ein C<sub>1-6</sub>-Alkylen- oder ein C<sub>1-6</sub>-Alkenylenrest ist;

R<sup>1</sup> Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Fluoratomen, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkanoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, OCF<sub>3</sub>, Hydroxy, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Nitro, Cyano, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> wobei R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> unabhängig Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl sind, SR<sup>11</sup>, wobei R<sup>11</sup> wie vorstehend definiert ist, ist, oder R<sup>1</sup> ein gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Naphthyl, ein bicyclischer heterocyclischer Ring oder ein 5- bis 7-gliedriger heterocyclischer Ring ist, wobei jeder 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, enthält, oder R<sup>1</sup>, zusammen mit einem zweiten R<sup>1</sup>-Substituenten einen Rest -O-CH<sub>2</sub>-O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- bildet;

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

R<sup>2</sup> Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder, zusammen mit dem Rest P einen 5- bis 8-gliedriger Ring bildet, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren C<sub>1-6</sub>-Alkylresten;

$R^3$  Wasserstoff, Halogen,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl,  $C_{1-6}$ -Alkanoyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Fluoratomen, Hydroxy, Hydroxy- $C_{1-6}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkoxy, Nitro, Trifluormethyl, Cyano oder Aryl ist; und  
 $R^4$  Piperazin, gegebenenfalls substituiert mit  $C_{1-6}$ -Alkyl, ist.

**[0004]**  $C_{1-6}$ -Alkylreste können, sowohl allein als auch als Teil eines anderen Rests, geradkettig oder verzweigt sein. So wie hier verwendet, umfasst der Begriff „Aryl“ Phenyl und Naphthyl. Wenn ein Rest als „gegebenenfalls substituiert“ definiert ist, umfassen, wenn nicht anders angegeben, geeignete Substituenten Halogen,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl,  $C_{1-6}$ -Alkanoyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Fluoratomen, Hydroxy, Hydroxy- $C_{1-6}$ -Alkyl, Hydroxy- $C_{1-6}$ -Alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxy- $C_{1-6}$ -alkoxy, Nitro, Trifluormethyl und Cyano.

**[0005]** Wenn der Rest P ein bicyclischer heterocyclischer Ring ist, umfassen geeignete Beispiele Benzothiophen, Indol, Chinolin und Isochinolin. Bicyclische heterocyclische Ringe können auch teilweise gesättigt sein. Wenn der Rest P ein ticyclischer heteroaromatischer Ring ist, umfassen geeignete Beispiele Dibenzofuran. Geeignete 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Ringe umfassen Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Triazolyl; Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Oxadiazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrrolidinyl und Pyrazinyl. Die heterocyclischen Ringe können über jedes geeignete Kohlenstoffatom oder, wenn vorhanden, ein Stickstoffatom an das restliche Molekül gebunden sein. Vorzugsweise ist der Rest P Phenyl oder Naphthyl.

**[0006]** Geeigneterweise ist A eine Einfachbindung, eine Methylen- oder Ethylengruppe oder eine -CH=CH-Gruppe. Vorzugsweise ist A eine Einfachbindung oder Methylen.

**[0007]** Wenn  $R^1$  ein bicyclischer heterocyclischer Ring oder ein 5- bis 7-gliedriger heterocyclischer Ring ist, umfassen geeignete Beispiele diejenigen, die in der Definition des Rests P aufgezählt sind.

**[0008]** Es ist selbstverständlich, dass, wenn  $R^1$  mit einem zweiten  $R^1$ -Substituenten verbunden ist, die beiden Substituenten an benachbarte Atome am Ring P gebunden sein müssen. Wenn daher der Rest P Phenyl ist, gehören Gruppen wie z. B. Methylendioxyphenyl, Ethyldioxyphenyl, Indan und Tetrahydronaphthalen zum Umfang dieser Erfindung.

**[0009]** Geeigneterweise ist  $R^1$  Wasserstoff, Halogen, Phenyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, am meisten bevorzugt OMe, SR<sup>11</sup>, am meisten bevorzugt SMe, oder  $C_{1-6}$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Fluoratomen, z. B. Methyl oder Trifluormethyl. Vorzugsweise ist  $R^1$  Halogen. Vorzugsweise ist n gleich 0, 1, 2, 3 oder 4.

**[0010]** Geeigneterweise ist  $R^2$  Wasserstoff, Methyl, oder es bildet zusammen mit dem Rest P einen 5-oder 6-gliedrigen Ring. Es ist selbstverständlich, dass, wenn die Reste P und  $R^2$  aneinander gebunden sind, der letzgenannte Rest an das benachbarte Kohlenstoffatom am Ring P gebunden sein muss, d. h. in ortho-Beziehung bezogen auf den Rest A.

**[0011]** Vorzugsweise ist  $R^3$  Wasserstoff.

**[0012]** Am meisten bevorzugt ist  $R^4$  N-Methylpiperazin oder NH-Piperazin.

**[0013]** Spezielle Verbindungen der Erfindung umfassen:

4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-naphthalen-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(4-Chlornaphthalen-1-yl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(3-Bromphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(3,4-Dichlorbenzyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 6-Chlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 1-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-indol,  
 N-(3-Chlorphenyl)-4-methoxy-N-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 1-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,  
 N-(3-Iod-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(5-Iod-2-methylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(3,4-Methylendioxyphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 6-Chlor-1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-5-methyl-2,3-dihydro-1H-indol,  
 7,8-Dichlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 7,8-Dimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 5-Brom-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,

8-Chlor-7-methoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 6,7-Dimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 8-Brom-7-methoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 5,6-Dichlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 5,8-Dimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 6-Iod-1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-5-methylthio-2,3-dihydro-1H-indol,  
 N-(3,4-Dichlorphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(3-Iodphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 6,7,8-Trimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 2-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-6-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-1H-indol,  
 2-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-5-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-1H-indol,  
 1-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,5-tetrahydropyrrol[2,3-f]indol,  
 1-(4-Methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,  
 N-(3-Bromphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2-Fluorphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(2-Trifluormethoxyphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(2-Brom-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(4-Iodphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(9,10-Dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(2-Hydroxymethylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(2-methylsulfanylphenyl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(2-Ethylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-N-(2-methylphenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(3,4-Dimethylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-N-(2-methoxy-6-methylphenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(3-Fluor-5-pyridin-3-ylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 8-Chlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 N-(2-Chlor-4-fluorphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(2-Trifluormethylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-chinolin-7-ylbenzolsulfonamid (E47),  
 N-(4-Bromphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(3-Brom-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(3-Brom-2-methylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-N-(2-methoxydibenzofuran-3-yl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(4-Cyclohexylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(2-Iodphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(2-Chlor-4-iodphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(2-Brom-4-fluorphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-[4-(4-Chlorphenyl)thiazol-2-yl]-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-N-(3-methylphenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(3-Ethylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(3-Chlor-4-bromophenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(2-Acetylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(4-phenylaminophenyl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(4-pentyloxyphenyl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(4-vinylphenyl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(2-pyrrol-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-[4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl]benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(3-oxazol-5-ylphenyl)benzolsulfonamid,  
 N-(4-Brom-3-trifluormethylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-N-(2,3-dimethylphenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(4-Chlor-3-trifluormethylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 1-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-5-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-indol,  
 7-Brom-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 5,8-Dichlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 5,7-Dichlor-1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,  
 1-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,  
 1-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,

6-Fluor-1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,  
5-Chlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-2,3-dihydro-1H-isindolhydrochlorid,  
N-(2-Isopropylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzolsulfonamidhydrochlorid,  
N-(4-Chlornaphthalen-1-yl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
4-Methoxy-N-naphthalen-1-yl-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(3-Chlor-2-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-Indan-5-yl-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(2-Fluorophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
4-Methoxy-N-(2-methylsulfanylphenyl)-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
4-Methoxy-3-piperazin-1-yl-N-(2-trifluormethylphenyl)benzolsulfonamid,  
4-Methoxy-N-(2-methylphenyl)-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(2-Ethylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
4-Methoxy-3-piperazin-1-yl-N-(3-trifluormethylphenyl)benzolsulfonamid,  
N-(3,4-Dimethylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(2-Bromophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(3,4-Dichlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(3-Iodphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(3,5-Dichlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(3-Chlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(2-Chlor-3-fluor-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(4-Chlor-3-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-Benzol[1,3]dioxol-5-yl-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(2-Brom-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(2,5-Dibromphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(2,5-Dichlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(2-Chlor-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(4-Bromophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(2-Isopropenylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
4-Methoxy-N-(2-methyl-5-nitrophenyl)-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(4-Iodphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(4-tert.-Butylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(4-Isopropylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(4-Hexylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(2,4-Dibromnaphthalen-1-yl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
4-Methoxy-N-(4-methoxydiphenyl-3-yl)-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(3-Fluor-5-pyridin-3-ylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzolsulfonamid,  
N-Biphenyl-2-yl-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(2-Benzylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(2-Propylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(2-sec.-Butylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(2-tert.-Butylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(2-Butylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(5-Iod-2-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzolsulfonamid,  
6-Chlor-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-5-methyl-2,3-dihydro-1H-indolhydrochlorid,  
6-Iod-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-5-methylsulfanyl-2,3-dihydro-1H-indol,  
6-Brom-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,  
8-Chlor-2-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
1-(4-Methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-5-methyl-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-indol,  
5,8-Dimethoxy-2-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid,  
5,8-Dichlor-2-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid,  
N-(3-Iod-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
5,7-Dichlor-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,  
N-(2-Chlor-3,5-difluorophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(4-Chlor-2-trifluormethoxyphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(2,4,5-Trichlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(4-Chlor-2-trifluormethylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(3,5-Dibromphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(3-Brom-2,5-dichlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
N-(2,3,5-Trichlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,

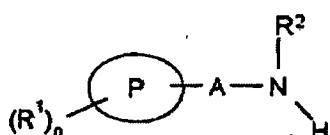
N-(5-Brom-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2-Brom-3,5-dichlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(3-Brom-5,6-dichlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2,5-Dibrom-3-fluorophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2,5-Dibrom-3-chlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2,3,5-Tribromphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 6-Iod-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol,  
 5-Iod-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol,  
 7-Brom-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

**[0014]** Die Verbindungen der Formel (I) können Säureadditionssalze mit Säuren, wie z. B. herkömmlichen pharmazeutisch verträglichen Säuren, beispielsweise Maleinsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Salicylsäure, Citronensäure, Milchsäure, Mandelsäure, Weinsäure und Methansulfonsäure, bilden.

**[0015]** Verbindungen der Formel (I) können auch Solvate, wie z. B. Hydrate, bilden und die Erfindung erstreckt sich auch auf diese Formen. Es ist selbstverständlich, dass der Begriff „Verbindung der Formel (I)“, wenn er hier verwendet wird, auch diese Formen umfasst.

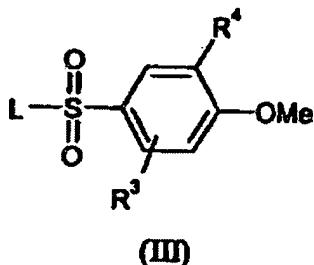
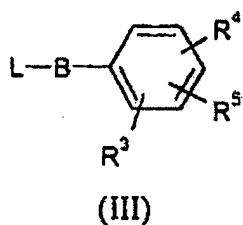
**[0016]** Gewisse Verbindungen der Formel (I) sind fähig, in stereoisomeren Formen, einschließlich Diastereomere und Enantiomere, vorzuliegen, und die Erfindung erstreckt sich auf jede dieser stereoisomeren Formen und auf Gemische davon, einschließlich Racemate. Die verschiedenen stereoisomeren Formen können mit den üblichen Verfahren voneinander getrennt werden, oder jedes gegebene Isomer kann durch stereospezifische oder asymmetrische Synthese erhalten werden. Die Erfindung erstreckt sich auch auf alle tautomeren Formen und Gemische davon.

**[0017]** Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon bereit, wobei das Verfahren das Kuppeln einer Verbindung der Formel (II):



(II)

wobei  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $n$ ,  $\text{P}$  und  $\text{A}$  wie in Formel (I) definiert sind oder geschützte Derivate davon mit einer Verbindung der Formel (III):



wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> wie in Formel (I) definiert sind oder geschützten Derivaten davon, und L eine Abgangsgruppe darstellt, und gegebenenfalls anschließend

- Entfernen aller Schutzgruppen
- Bilden eines pharmazeutisch verträglichen Salzes,

umfasst.

**[0018]** Geeignete Abgangsgruppen umfassen Halogen, insbesondere Chlor. Die Umsetzung von Verbindungen der Formeln (II) und (III) wird durch Zusammenmischen der beiden Reagenzien, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Dichlormethan, mit oder ohne die Zugabe einer geeigneten Base wie z. B. Triethylamin [oder Pyridin] durchgeführt.

**[0019]** Der Fachmann wird erkennen, dass es notwendig sein kann, gewisse Gruppen zu schützen. Geeignete Schutzgruppen und Verfahren zu ihrem Anbinden und Entfernen sind im Gebiet der organischen Chemie üblich, wie z. B. diejenigen, die in Greene T. W. „Protective groups in organic synthesis“ New York, Wiley (1981) beschrieben sind.

**[0020]** Verbindungen der Formeln (II) und (III) sind im Handel erhältlich oder können gemäß bekannten Verfahren oder analog zu bekannten Verfahren hergestellt werden. Um beispielsweise Verbindungen der Formel (I), wobei R<sup>3</sup> H ist und R<sup>4</sup> 1-Piperazin ist, herzustellen, wurde als geeignete Schutzgruppe bei Zwischenprodukten der Formel (III) Trichloracetyl gefunden. Umsetzen von 1-(2-Methoxyphenyl)piperazin mit Trichloracetylchlorid in einem geeigneten Lösungsmittel wie z. B. Dichlormethan in Gegenwart einer Base wie z. B. Diisopropylethylamin ergab daher 2-(4-Trichloracetyl-piperazin-1-yl)anisol. Durch Behandlung mit Chlorsulfonsäure bei 0 °C in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie z. B. Dichlormethan wurde 3-(4-Trichloracetyl-piperazin-1-yl)-4-methoxybenzolsulfonylchlorid erhalten. Kuppeln dieser Verbindung mit Verbindungen der Formeln (II), wie vorstehend beschrieben, gefolgt von der Behandlung mit 20 %-igem wässrigem Kaliumhydroxid ergab die benötigte Verbindung.

**[0021]** Pharmazeutisch verträgliche Salze können durch Umsetzung mit der entsprechenden Säure oder dem entsprechenden Säurederivat auf herkömmliche Weise hergestellt werden.

**[0022]** Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze weisen 5HT<sub>6</sub>-Rezeptor-antagonistische Wirkung auf und es wird geglaubt, dass sie von möglicher Verwendung bei der Behandlung von gewissen Störungen des zentralen Nervensystems, wie z. B. Angstgefühl, Depression, Epilepsie, obsessiv-kompulsive Störungen, Migräne, Alzheimersche Krankheit, Schlafstörungen (einschließlich Unruhe im Tagesrhythmus), Essstörungen wie z. B. Anorexie und Bulimie, Panikattacken, Entzug des Missbrauchs von Drogen wie z. B. Kokain, Ethanol, Nikotin und Benzodiazepinen, Schizophrenie, und auch Störungen, die mit Rückenmarkstrauma und/oder Schädigung des Kopfes wie z. B. Hydrocephalus verbunden sind, sind. Von Verbindungen der Erfindung wird auch erwartet, dass sie bei der Behandlung von gewissen Magen-Darm-Störungen wie z. B. Reizkolon verwendbar sind.

**[0023]** Die Erfindung stellt daher auch eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zur Verwendung als therapeutischer Wirkstoff, insbesondere bei der Behandlung oder Vorbeugung der vorstehend genannten Störungen, bereit.

**[0024]** Bei einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Vorbeugung der vorstehend genannten Störungen bereit.

**[0025]** Die vorliegende Erfindung stellt auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst, bereit.

**[0026]** Eine pharmazeutische Zusammensetzung der Erfindung, die durch Zusammenmischen, geeigneterweise bei Umgebungstemperatur und atmosphärischem Druck, hergestellt werden kann, ist üblicherweise zur oralen, parenteralen oder rektalen Verabreichung angepasst, und kann als solche in der Form von Tabletten, Kapseln, oralen Flüssigpräparaten, Pulvern, Granulatkörnern, Pastillen, rekonstituierbaren Pulvern, injizierbaren oder infundierbaren Lösungen oder Suspensionen oder Zäpfchen vorliegen. Oral verabreichbare Zusammensetzungen werden allgemein bevorzugt.

**[0027]** Tabletten und Kapseln zur oralen Verabreichung können in der Form von Dosiseinheiten vorliegen und können herkömmliche Exzipienten, wie z. B. Bindemittel, Füllstoffe, Tablettierungsgleitmittel, Sprengmittel und verträgliche Netzmittel enthalten. Die Tabletten können gemäß Verfahren, die in der üblichen pharmazeutischen Praxis wohlbekannt sind, beschichtet sein.

**[0028]** Orale Flüssigpräparate können in der Form von beispielsweise wässriger oder öliger Suspension, Lösungen, Emulsionen, Sirupen oder Elixieren vorliegen, oder können in der Form eines Trockenprodukts zur Rekonstituierung mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger vor der Verwendung vorliegen. Solche Flüssigpräparate können herkömmliche Zusatzstoffe, wie z. B. Suspensionsmittel, Emulsionsmittel, nicht-wässrige Träger (die verzehrbarer Öle umfassen können), Konservierungsmittel und, wenn gewünscht, herkömmliche Aromastoffe oder Farbstoffe enthalten.

**[0029]** Zur parenteralen Verabreichung werden flüssige Dosiseinheitsformen unter Verwendung einer Verbindung der Erfindung oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon und eines sterilen Trägers hergestellt. In Abhängigkeit des Trägers und der Konzentration, die verwendet werden, kann die Verbindung in dem Träger entweder suspendiert oder gelöst werden. Beim Herstellen von Lösungen kann die Verbindung zur Injektion vor dem Abfüllen in ein geeignetes Fläschchen oder eine geeignete Ampulle und dem Versiegeln aufgelöst und filtersterilisiert werden. Vorteilhafterweise werden Hilfsstoffe, wie z. B. ein lokales Betäubungsmittel, Konservierungsmittel und Puffer in dem Träger gelöst. Um die Stabilität zu verbessern, kann die Zusammensetzung nach dem Abfüllen in das Fläschchen und Entfernen des Wassers unter Vakuum gefroren werden. Parenterale Suspensionen werden im Wesentlichen auf die gleiche Weise hergestellt, außer dass die Verbindung in dem Träger suspendiert anstatt gelöst wird, und Sterilisation nicht durch Filtrieren erreicht werden kann. Die Verbindung kann durch Aussetzen an Ethylenoxid vor dem Suspendieren in einem sterilen Träger sterilisiert werden. Vorteilhafterweise wird ein oberflächenaktives Mittel oder ein Netzmittel in die Zusammensetzung eingeschlossen, um die gleichmäßige Verteilung der Verbindung zu erleichtern.

**[0030]** Die Zusammensetzung kann in Abhängigkeit des Verabreichungsverfahrens von 0,1 Gew.-% bis 99 Gew.-%, vorzugsweise von 10 bis 60 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten.

**[0031]** Die Dosis der Verbindung, die bei der Behandlung der vorstehend genannten Störungen verwendet wird, wird sich in der üblichen Weise mit der Schwere der Störungen, dem Gewicht des Patienten und anderen ähnlichen Faktoren verändern. Als allgemeiner Anhaltspunkt können geeignete Dosiseinheiten jedoch 0,05 bis 1000 mg, besser geeignet 0,05 bis 20,0 mg, beispielsweise 0,2 bis 5 mg, betragen; und solche Dosiseinheiten können mehr als einmal täglich verabreicht werden, beispielsweise zwei oder drei am Tag, so dass die tägliche Gesamtdosis im Bereich von etwa 0,5 bis 100 mg liegt; und eine solche Therapie kann sich über mehrere Wochen oder Monate erstrecken.

**[0032]** Wenn gemäß der Erfindung verabreicht, werden mit den Verbindungen der Erfindung keine unannehbaren toxikologischen Wirkungen erwartet.

**[0033]** Die nachfolgenden Beschreibungen und Beispiele veranschaulichen die Herstellung von Verbindun-

gen der Erfindung.

### Beschreibung 1

#### 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)anisol (D1)

**[0034]** Zu einer eisgekühlten, gerührten Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (7,9 g, 0,21 mol) in trockenem Tetrahydrofuran (150 ml) wurde eine Lösung von 1-(2-Methoxyphenyl)piperazin (10 g, 52 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (150 ml) über einen Zeitraum von 0,5 h unter Argon zugegeben. Eine Lösung von Ethylformiat (12,6 ml, 0,156 mol) in trockenem Tetrahydrofuran (25 ml) wurde über einen Zeitraum von 0,25 h zu dem kalten Gemisch zugegeben und die entstandene Suspension wurde weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Verdünnte Natriumhydroxidlösung (15 %, 8 ml) wurde zu dem gekühlten Gemisch langsam zugegeben, gefolgt von Wasser (24 ml), und das Ganze wurde 0,25 h gerührt. Das Gemisch wurde filtriert und das Filtrat zu einem Öl konzentriert, das zwischen Dichlormethan und Wasser aufgetrennt wurde. Die organische Phase wurde getrocknet und zu einem Öl konzentriert, das mit Säulenchromatographie auf Silicagel unter Eluieren mit einem Methanol/Dichlormethan-Gradienten gereinigt wurde, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben (5,7 g, 53 %).

$\delta_H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ) 2,36 (3H, s), 2,63 (4H, br s), 3,10 (4H, br s), 3,86 (3H, s), 6,84-7,03 (4H, m).

### Beschreibung 2

#### 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)-4-methoxybenzolsulfonylchlorid (D2)

**[0035]** 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)anisol (200 mg, 1 mmol) wurde über einen Zeitraum von zehn Minuten portionsweise zu eisgekühlter, gerührter Chlorsulfonsäure (1,2 ml) unter Argon zugegeben. Die entstandene braune Lösung wurde 0,25 h bei 0 °C gerührt und dann weitere 1,25 h bei Umgebungstemperatur. Die Lösung wurde langsam auf gestoßenes Eis (50 g) gegossen. Zu dem Gemisch wurde Dichlormethan (50 ml) zugegeben, gefolgt von gesättigter Natriumcarbonatlösung, bis ein pH-Wert von 10 in der wässrigen Phase erreicht war. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan weiter extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und zu einem Öl konzentriert. Das Öl wurde mit Hexan (4 ml) gerührt, um die Titelverbindung als einen cremigen Feststoff zu ergeben (210 mg, 71 %).

$\delta_H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ) 2,43 (3H, s), 2,71 (4H, br t,  $J = 4,2$ ), 3,20 (4H, br t,  $J = 4,2$ ), 4,00 (3H, s), 6,97 (1H, d,  $J8,7$ ), 7,48 (1H, d,  $J2,2$ ), 7,72 (1H, dd,  $J2,2, 8,7$ ), MS: m/z ( $MH^+$ ) = 305.

### Beschreibung 3

#### 2-(4-Trichloracetyl)piperazin-1-yl)anisol (D3)

**[0036]** Eine Lösung von 1-(2-Methoxyphenyl)piperazin (7,0 g) in Dichlormethan (30 ml) wurde über einen Zeitraum von 0,25 h zu einer gerührten Lösung von Trichloracetylchlorid (4,06 ml) in Dichlormethan (40 ml) bei Raumtemperatur unter Argon zugegeben. Dann wurde Diisopropylethylamin (5,95 ml) zugegeben, und das Ganze wurde 18 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser gewaschen (2 × 100 ml), getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und konzentriert, um die Titelverbindung (D3) als ein Öl zu ergeben (11,2 g, 91 %).  $MH^+$  337/339.

### Beschreibung 4

#### 3-(4-Trichloracetyl)piperazin-1-yl)-4-methoxybenzolsulfonylchlorid (D4)

**[0037]** Eine Lösung von 2-(4-Trichloracetyl)piperazin-1-yl)anisol (D3) (10 g) in Dichlormethan (115 ml) wurde über einen Zeitraum von 0,3 h zu eisgekühlter Chlorsulfonsäure (52 ml) zugegeben. Nach 0,5 h bei 0 °C, nachfolgend 1 h bei Umgebungstemperatur, wurde die Lösung unter schnellem Rühren auf ein Gemisch von Eiswasser (500 g) und Dichlormethan (500 ml) gegossen. Die Schichten wurden getrennt und die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen (2 × 800 ml), getrocknet ( $MgSO_4$ ) und konzentriert, um die Titelverbindung (D4) als einen Schaum zu ergeben (6,0 g, 46 %).  $MH^+$  435/437.

### Beschreibung 5

#### 6-Iod-2,3-dihydro-1H-indol (D5)

**[0038]** Diese Verbindung wurde wie bereits beschrieben hergestellt (Heterocycles, 1987, 26, 2817).

## Beschreibung 6

5-Iod-2,3-dihydro-1H-indol (D6)

**[0039]** Diese Verbindung wurde wie bereits beschrieben hergestellt (Chem. Pharm. Bull. 1987, 35, 3146).

## Beschreibung 7

3,5-Dibromanilin (D7)

**[0040]** Eine Suspension von 3,5-Dibromnitrobenzol (J. Amer. Chem. Soc., 1950, 72, 793) (1,0 g, 3,6 mmol) in Methanol (30 ml) wurde portionsweise zu einem gerührten Gemisch von Eisenpulver (0,52 g, 9,3 mmol) in einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid (50 ml) bei 60 °C zugegeben. Das Gemisch wurde unter Rückfluss 2 h erwärmt, filtriert und das Filtrat mit Dichlormethan extrahiert (2 × 70 ml). Der organische Extrakt wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und in vacuo konzentriert, um die Titelverbindung (D7) als ein Öl zu ergeben (0,787 g, 87 %),  $\text{MH}^+$  250/252.

## Beschreibung 8

2-Brom-3,5-dichlor-4-nitroanilin (D8)

**[0041]** Eine Lösung von N-Bromsuccinimid (2,6 g, 14,5 mmol) in N,N-Dimethylformamid (DMF) (70 ml) wurde über einen Zeitraum von 20 min zu einer gerührten Lösung von 2,5-Dichlor-4-nitroanilin (3,0 g, 14,5 mmol) in DMF (30 ml) bei Raumtemperatur unter Argon zugegeben. Nach 18 h Rühren wurde das Gemisch in Wasser (1 l) gegossen und mit Dichlormethan (500 ml) extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit Wasser gewaschen (5 × 500 ml), getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und zu einem Öl konzentriert, das mit Säulenchromatographie auf Silicagel unter Eluieren mit einem Ethylacetat/Hexan-Gradienten gereinigt wurde, um die Titelverbindung (D8) als einen gelben Feststoff zu ergeben (1,0 g, 24 %),  $\text{MH}^+$  285/287.

## Beschreibung 9

3-Brom-2,5-dichlornitrobenzol (D9)

**[0042]** Konzentrierte Schwefelsäure (2,2 ml) wurde langsam zu einer Suspension von 2-Brom-3,5-dichlor-4-nitroanilin (D8) (0,9 g, 3,1 mmol) in Ethanol (20 ml) zugegeben. Die entstandene Lösung wurde unter Rückfluss erwärmt, und gestoßenes Natriumnitrit (478 mg, 6,9 mmol) wurde in zwei Portionen zugegeben. Nach 0,5 h unter Rückfluss wurde das Gemisch gekühlt, mit Dichlormethan (50 ml) verdünnt und gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (50 ml) wurde zugegeben. Die Schichten wurden getrennt und die organische Phase wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und zu einem Öl konzentriert; das mit Säulenchromatographie auf Silicagel unter Eluieren mit einem Ethylacetat/Hexan-Gradienten gereinigt wurde, um die Titelverbindung (D9) als einen orangen Feststoff zu ergeben (0,67 g, 80 %),  $\text{MH}^+$  269/271.

## Beschreibung 10

3-Brom-2,5-dichloranilin (D10)

**[0043]** 3-Brom-2,5-dichlornitrobenzol (D9) wurde auf die gleiche Weise wie in Beschreibung 7 beschrieben mit Eisenpulver behandelt, um die Titelverbindung (D10) als einen Feststoff zu ergeben (77 %),  $\text{MH}^+$  240/242.

## Beschreibung 11

2,3,6-Trichlor-4-nitroanilin (D11)

**[0044]** Zu einer Suspension von 2,5-Dichlor-4-nitroanilin (4,0 g, 19,3 mmol) in Ethanol (50 ml) wurden konzentrierte Salzsäure (20 ml) und Wasser (20 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde auf 50 °C erwärmt und 27,5 %-iges Wasserstoffperoxid (6 ml) wurde über einen Zeitraum von 15 min zugegeben. Das Gemisch wurde weitere 2 h bei dieser Temperatur belassen, auf Raumtemperatur gekühlt und der Feststoff wurde filtriert und mit Wasser gewaschen (2 × 20 ml), um die Titelverbindung (D 11) zu ergeben (4,1 g, 88 %),  $\text{MH}^+$  241/243.

## Beschreibung 12

2,3,5-Trichlornitrobenzol (D12)

**[0045]** 2,3,6-Trichlor-4-nitroanilin (D11) wurde wie in Beschreibung 9 beschrieben desaminiert, um die Titelverbindung (D 12) zu ergeben (64 %),  $\text{MH}^+$  226/228.

## Beschreibung 13

2,3,5-Trichloranilin (D13)

**[0046]** 2,3,5-Trichlornitrobenzol (D12) wurde wie in Beschreibung 7 beschrieben mit Eisenpulver reduziert, um die Titelverbindung (D13) zu ergeben (68 %),  $\text{MH}^+$  196/198.

## Beschreibung 14

7-Amino-5-brom-2,3-dihydrobenzofuran (D14)

**[0047]** Konzentrierte Schwefelsäure (8,8 ml) wurde über einen Zeitraum von 5 min zu einem gerührten Gemisch von 5-Brom-2,3-dihydrobenzofuran-7-carbonsäure (0,55 g, 2,3 mmol) in Chloroform (27 ml) bei 45 °C zugegeben. Dann wurde Natriumazid (0,737 g, 11,3 mmol) über einen Zeitraum von 0,5 h portionsweise zugegeben und die Temperatur wurden weitere h beibehalten, nach dieser Zeit wurde das Gemisch auf Eis (100 g) gegossen und mit Chloroform extrahiert (2 × 50 ml). Die wässrige Phase wurde mit 40 %-iger Natriumhydroxidlösung auf einen pH-Wert von 12 basisch gemacht und mit Chloroform extrahiert (2 × 50 ml). Der Extrakt wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), konzentriert, und der Rückstand mit Säulenchromatographie auf Silicagel unter Eluieren mit einem Aceton/Toluol-Gradienten gereinigt, um die Titelverbindung (D 14) als einen Feststoff zu ergeben (63 mg, 13 %),  $\text{MH}^+$  214/216.

## Beschreibung 15

7-Brom-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (D15)

**[0048]** Eine Lösung von 7-Bromchinolin (J. Amer. Chem. Soc., 1947, 69, 705) (362 mg, 1,74 mmol) in Eisesig (10 ml) wurde portionsweise mit Natriumcyanoborhydrid (437 mg, 7,0 mmol) unter Argon bei Raumtemperatur behandelt. Nach 18 h bei dieser Temperatur wurde das Gemisch in einem Eisbad gekühlt und Wasser (35 ml) und 50 %-iges wässriges Natriumhydroxid wurden zugegeben, bis ein pH-Wert von 14 erreicht war. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und in vacuo zu einem Rückstand konzentriert, der mit Säulenchromatographie auf Silicagel unter Eluieren mit einem Methanol/Dichlormethan-Gradienten gereinigt wurde, um die Titelverbindung (D15) zu ergeben (168 mg, 46 %).  $\text{MH}^+$  212/214.

## Beschreibung 16

3-(4-Methyl-1-piperazin-1-yl)-4-methoxybenzolsulfonamid (D16)

**[0049]** Die Titelverbindung (D16) wurde mit 35 %-iger Ausbeute durch Behandeln des Sulfonylchlorids (D2) mit einem Überschuss von wässrigem Ammoniak in Aceton hergestellt.

**[0050]** Viele der Zwischenprodukte, die bei der Herstellung der Verbindungen dieser Erfindung verwendet werden, können mit bekannten Verfahren hergestellt werden. Diese sind in Tabelle A gezeigt.

Tabelle A

Beschreibung Nr.	Name der Verbindung	Quellenangabe
Beschreibung 17	6-Trifluormethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol (D17)	J. Med. Chem. 1998, 41(10), 1598-1612
Beschreibung 18	6-Chlor-5-methyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol (D18)	WO-95/01976
Beschreibung 19	7,8-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (D19)	J. Org. Chem. 1980, 45(10), 1950-3
Beschreibung 20	7,8-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (D20)	J. Org. Chem. 1968, 33(2), 494-503
Beschreibung 21	5-Brom-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (D21)	WO-95/13274
Beschreibung 22	8-Chlor-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (D22)	J. Med. Chem. 1982, 25(10), 1235-40
Beschreibung 23	6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (D23)	J. Org. Chem. 1968, 33(2), 494-503
Beschreibung 24	7-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (D24)	J. Pharm. Sci. 1970, 59(1), 59-62
Beschreibung 25	8-Brom-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (D25)	J. Het. Chem. 1978, 15(3), 429-32
Beschreibung 26	5,6-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (D26)	J. Med. Chem. 1980, 25(3), 506-11
Beschreibung 27	5,8-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (D27)	J. Med. Chem. 1981, 24(12), 1432-7
Beschreibung 28	6-Iod-5-methylthio-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol (D28)	WO-95/01976
Beschreibung 29	6,7,8-Trimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (D29)	Heterocycles 1989, 29(6) 2817-22
Beschreibung 30	6-Pyridin-3-yl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol (D30)	FR-2530246 CA:101:23351

Beschreibung 31	5-Pyridin-3-yl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol (D31)	FR-2530246 CA:101:23351
Beschreibung 32	1,2,3,5-Tetrahydropyrrol[2,3- <i>f</i> ]indol (D32)	J. Med. Chem. 1996, 39(25), 4966-77
Beschreibung 33	3-Fluor-5-pyridin-3-ylanilin (D33)	WO-96/23783
Beschreibung 34	8-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (D34)	J. Med. Chem. 1980, 23(5), 506-11
Beschreibung 35	5-Trifluormethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol (D35)	WO-97/48700
Beschreibung 36	7-Brom-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (D36)	WO-98/06699
Beschreibung 37	5,8-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (D37)	J. Med. Chem. 1980, 23(5), 506-11
Beschreibung 38	5,7-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (D38)	J. Med. Chem. 1980, 23(5), 506-11
Beschreibung 39	6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (D39)	JP-55040616
Beschreibung 40	6-Brom-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (D40)	EP-702004
Beschreibung 41	8-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (D41)	J. Med. Chem. 1980, 23(5), 506-11
Beschreibung 42	5-Methyl-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol (D42)	WO-97/48700
Beschreibung 43	5,7-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (D43)	JP-55040616

## Beispiel 1

4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-naphthalen-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E1)

**[0051]** 1-Naphthylamin (29 mg, 0,2 mmol) wurde zu einer gerührten Lösung von 3-(4-Methyl-1-piperazinyl)-4-methoxybenzolsulfonylchlorid (D2) (60 mg, 0,2 mmol) in Aceton (1 ml) bei Umgebungstemperatur zugegeben. Nach 18 h Rühren wurde das Präzipitat abfiltriert und mit Aceton und Diethylether gewaschen, um die Titelverbindung (E1) als einen cremigen Feststoff zu ergeben (60 mg, 67 %).

$\delta_{\text{H}}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ) 2,88 (3H, s), 2,90-2,97 (2H, m), 3,15-3,30 (2H, m), 3,37-3,56 (4H, m), 3,89 (3H, s), 7,11 (1H, d J = 8,8), 7,22-7,59 (6H, m), 7,86 (1H, d, J = 8,3), 7,96 (1H, d, J = 9,0), 8,10 (1H, d, J = 7,0), 10,18 (1H, s), 10,55 (1H, br s). MS: m/z (MH<sup>+</sup> – HCl) = 412.

**[0052]** Die Verbindungen in Tabellen 1 und 2 wurden auf ähnliche Weise wie Beispiel 1 unter Verwendung von 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)-4-methoxybenzolsulfonylchlorid (D2) und dem entsprechenden Amin hergestellt. Alle Amine sind entweder im Handel erhältlich oder sie können durch Verfahren wie in der vorstehenden Tabelle A verwiesen hergestellt werden. Wenn benötigt, wurde eine Reinigung durch Rekristallisation oder alternativ durch wässrige basische ( $K_2CO_3$ ) Aufarbeitung, gefolgt von Säulenchromatographie durchgeführt.

Tabelle 1

Verbindung	$\delta_H$ (250 MHz, DMSO-d6)	MS (MH <sup>+</sup> )
<i>N</i> -(4-Chlornaphthalen-1-yl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid <b>(E2)</b>	2,75 (3H, d, $J = 4,5$ ), 2,70-2,84 (2H, m), 3,02-3,15 (2H, m), 3,25-3,45 (4H, m), 3,74 (3H, s), 6,95 (1H, d, $J = 8,5$ ), 7,07-7,13 (2H, m), 7,21 (1H, d, $J = 8,5$ ), 7,48-7,62 (3H, m), 8,04 (1H, t, $J = 7,2$ ), 10,11 (1H, s), 10,20 (1H, br s).	446
<i>N</i> -(3-Bromphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid <b>(E3)</b>	2,68 (3H, d $J=3,5$ ), 2,78-2,88 (2H, br m), 3,0-3,10 (2H, m), 3,30-3,40 (4H, m), 3,71 (3H, s), 6,96-7,32 (7H, m), 10,31 (1H, s), 10,47 (1H, br s).	440
<i>N</i> -(3,4-Dichlorbenzyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid <b>(E4)</b>	2,80 (3H, s), 3,06-3,55 (8H, m), 3,86 (3H, s), 4,00 (2H, d $J = 6,4$ ), 7,06 (1H, d, $J = 8,6$ ), 7,18-7,22 (2H, m), 7,35-7,40 (2H, m), 7,50 (1H, d, $J = 8,3$ ), 8,18 (1H, s), 10,83 (1H, s).	444
6-Chlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid <b>(E5)</b>	2,68 (3H, s), 2,89-3,31 (12H, m), 3,74 (3H, s), 4,12 (2H, t, $J = 16,5$ ), 7,01-7,11 (6H, m), 7,38-7,48 (2H, m), 9,15 (1H, s), 10,91(1H, s).	436
1-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indolhydrochlorid	2,64 (3H, s), 2,80-3,03 (6H, m), 3,20-3,39 (4H, m), 3,68 (3H, s), 3,74-3,81 (2H, t, $J = 8,6$ ), 6,95 (1H, d, $J = 2,2$ ), 7,02-7,07 (1H, d, $J = 13,0$ ), 7,21-7,22 (2H, d, $J = 2,1$ ), 7,30-7,35 (1H, dd, $J = 2,2$ ,	456

(E6)	8,6), 7,50 (1H, s), 10,65 (1H, s).	
<i>N</i> -(3-Chlorphenyl)-4-methoxy- <i>N</i> -methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzolsulfonamid ( <b>E7</b> )	2,34 (3H, s), 2,57 (4H, s), 2,97 (4H, s), 3,10 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,87-6,90 (2H, m), 7,04-7,10 (2H, m), 7,18-7,31 (2H, m).	410
1-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzolsulfonyl]-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin ( <b>E8</b> )	1,59-1,69 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,41-2,52 (6H, br s), 2,90 (4H, s), 3,80 (2H, t, J5,7), 3,89 (3H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,6), 6,94 (1H, d J = 2,2), 7,06-7,10 (1H, d, J = 7,9), 7,29 (1H, s), 7,35 (1H, dd, J = 2,3, 8,5), 8,16 (1H, s).	

Tabelle 2

Verbindung	MS (MH <sup>+</sup> )
<i>N</i> -(3-Iod-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E9</b> )	502
<i>N</i> -(5-Iod-2-methylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E10</b> )	502
<i>N</i> -(3,4-Methylendioxyphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E11</b> )	406
6-Chlor-1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-5-methyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol ( <b>E12</b> )	436
7,8-Dichlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid ( <b>E13</b> )	470/472
7,8-Dimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid ( <b>E14</b> )	462
5-Brom-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ( <b>E15</b> )	480/482
8-Chlor-7-methoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ( <b>E16</b> )	466
6,7-Dimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid ( <b>E17</b> )	462

2-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid ( <b>E18</b> )	478
8-Brom-7-methoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ( <b>E19</b> )	510/512
5,6-Dichlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid ( <b>E20</b> )	470/472
5,8-Dimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid ( <b>E21</b> )	462
6-Iod-1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-5-methylthio-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indolhydrochlorid ( <b>E22</b> )	560
<i>N</i> -(3,4-Dichlorphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E23</b> )	430/432
<i>N</i> -(3-Iodphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E24</b> )	488
6,7,8-Trimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ( <b>E25</b> )	492
2-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-6-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indolhydrochlorid ( <b>E26</b> )	465
2-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-5-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indolhydrochlorid ( <b>E27</b> )	465
1-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,5-tetrahydropyrrol[2,3- <i>f</i> ]indolhydrochlorid ( <b>E28</b> )	427
<i>N</i> -(2-Fluorphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E31</b> )	380
<i>N</i> -(2-Trifluormethoxyphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E32</b> )	446
<i>N</i> -(2-Brom-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E33</b> )	454/456
<i>N</i> -(4-Iodphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E34</b> )	488
<i>N</i> -(9,10-Dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E35</b> )	492
<i>N</i> -(2-Hydroxymethylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E36</b> )	392

4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(2-methylsulfanylphenyl)benzolsulfonamidhydrochlorid (E37)	408
4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid (E38)	416
N-(2-Ethylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid (E39)	390
4-Methoxy-N-(2-methylphenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid (E40)	376
N-(3,4-Dimethylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid (E41)	390
4-Methoxy-N-(2-methoxy-6-methylphenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid (E42)	406
N-(3-Fluor-5-pyridin-3-ylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid (E43)	457
8-Chlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid (E44)	436/438
N-(2-Chlor-4-fluorophenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid (E45)	414/416
N-(2-Trifluorophenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid (E46)	430
4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-chinolin-7-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E47)	413
N-(4-Bromophenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid (E48)	440/442
N-(3-Brom-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid (E49)	454/456
N-(3-Brom-2-methylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid (E50)	454/456
4-Methoxy-N-(2-methoxydibenzofuran-3-yl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid (E51)	482
N-(4-Cyclohexylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid (E52)	444
N-(2-Iodphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid (E53)	488

<i>N</i> -(2-Chlor-4-iodphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E54</b> )	522/524
<i>N</i> -(2-Brom-4-fluorphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E55</b> )	458/460
<i>N</i> -[4-(4-Chlorphenyl)thiazol-2-yl]-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E56</b> )	479/481
4-Methoxy- <i>N</i> -(3-methylphenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E57</b> )	376
<i>N</i> -(3-Ethylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E58</b> )	390
<i>N</i> -(3-Chlor-4-bromphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E59</b> )	474/476
<i>N</i> -(2-Acetylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E60</b> )	404
4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)- <i>N</i> -(4-phenylaminophenyl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E61</b> )	453
4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)- <i>N</i> -(4-pentyloxyphenyl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E62</b> )	448
4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)- <i>N</i> -(4-vinylphenyl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E63</b> )	388
4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)- <i>N</i> -(2-pyrrol-1-ylphenyl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E64</b> )	427
4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)- <i>N</i> -[4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl]benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E65</b> )	515
4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)- <i>N</i> -(3-oxazol-5-ylphenyl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E66</b> )	429
<i>N</i> -(4-Brom-3-trifluormethylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E67</b> )	508/510
4-Methoxy- <i>N</i> -(2,3-dimethylphenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E68</b> )	390
<i>N</i> -(4-Chlor-3-trifluormethylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E69</b> )	464/466
1-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-5-trifluormethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indolhydrochlorid ( <b>E70</b> )	456

7-Brom-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid (E71)	480/482
5,8-Dichlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid (E72)	470/472
5,7-Dichlor-1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolinhydrochlorid (E73)	470/472
1-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (E75)	402
1-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (E76)	416
6-Fluor-1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (E77)	434

## Beispiel 78

5-Chlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindolhydrochlorid (E78)

**[0053]** Natriumhydrid (20 mg einer 60 %-igen Dispersion in Mineralöl, 0,5 mmol) wurde zu einer Lösung von 3-(4-Methyl-1-piperazin-1-yl)-4-methoxybenzolsulfonamid (D16) (53 mg, 0,19 mmol) in DMF (2 ml) in einer Portion bei Raumtemperatur unter Argon zugegeben. Das Röhren wurde 1 Stunde fortgesetzt, bevor eine Lösung von 1,2-Bis-brommethyl-4-chlorbenzol (110 mg, 0,37 mmol) in DMF (0,5 ml) zugegeben wurde. Der Reaktionsansatz wurde 3 Stunden bei 60 °C gewärmt, abgekühlt und dann zwischen Wasser und Dichlormethan aufgetrennt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert. Der Rückstand wurde mit Chromatographie auf Silicagel gereinigt, um ein Material zu ergeben, das durch Behandlung mit 1M etherischer HCl in die Titelverbindung umgewandelt wurde. MS: m/z (MH<sup>+</sup>) = 422/424.

## Beispiel 29

1-(4-Methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinhydrochlorid (E29)

**[0054]** Eine Lösung von 1-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (E8) (70 mg, 0,15 mmol) und 1-Chlorethylchlorformiat (0,08 ml, 0,75 mmol) in 1,2-Dichlorehthan (2 ml) wurde unter Rückfluss 18 h gewärmt und dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt. N,N-Diisopropylethylamin (0,05 ml, 0,26 mmol) wurde zugegeben und die entstandene Lösung wurde unter Rückfluss 2 h gewärmt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand wurde in Methanol (4 ml) gelöst und die Umsetzung wurde unter Rückfluss 18 h gewärmt. Das Lösungsmittel wurde teilweise entfernt, Dichlormethan (20 ml) wurde zugegeben, und die Lösung wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (10 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), und dann eingedampft. Der Rückstand wurde mit Säulenchromatographie auf Silicagel unter Eluieren mit einem Methanol-Dichlormethan-Gradienten gereinigt, um das Sulfonamidderivat als ein gelbliches Öl zu ergeben. Das Öl wurde in Aceton (0,5 ml) gelöst und 1 M Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether (0,1 ml) wurde zugegeben. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand wurde erneut mit trockenem Benzol eingedampft (3 × 2 ml), um die Titelverbindung (E25) als einen cremigen Feststoff zu ergeben (38 mg, 52 %).

δ<sub>H</sub> (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), 1,58 (2H, m), 2,51 (2H, m), 3,01 (4H, br s), 3,16 (4H, br s), 3,79 (2H, t, J = 5,80), 3,85 (3H, s), 6,83 (1H, d, J = 2,10), 7,13 (1H, d, J = 8,74), 7,33 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,11), 7,95 (1H, s), 9,1 (2H, br s). MS: m/z (MH<sup>+</sup>) = 456.

## Beispiel 30

N-(3-Bromphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid (E30)

**[0055]** Die Titelverbindung wurde unter Verwendung eines ähnlichen Verfahrens wie dem von Beispiel E29 unter Verwendung von N-(3-Bromphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid (E3) und 1-Chlorethylchlorformiat hergestellt.

$\delta_H$  (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), 2,84 (8H, m), 3,81 (3H, s), 7,01-7,20 (5H, m), 7,23 (1H, m), 7,36 (1H, m). MS: m/z (MH<sup>+</sup>) = 426.

## Beispiel 79

N-(2-Isopropylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzolsulfonamidhydrochlorid (E79)

**[0056]** Pyridin (0,28 ml) wurde zu einer gerührten Lösung von 2-Isopropylanilin (98 mg) und 3-(4-Trichloracetyl)piperazin-1-yl)-4-methoxybenzolsulfonylchlorid (D4) (300 mg) in Dichlormethan (4 ml) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 18 h wurde die Lösung mit 1 M Salzsäure (5 ml) und nachfolgend Wasser (5 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde mit 20 %-igem wässrigem Kaliumhydroxid (0,5 ml) 18 h heftig gerührt. Dann wurde eine 10 %-ige wässrige Lösung von KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (8 ml) zu dem Gemisch zugegeben, und nach 0,25 h Röhren wurden die Schichten getrennt. Die organische Schicht wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), mit 1 M etherischem Chlorwasserstoff (2 ml) gesäuert, und zu einem Öl konzentriert, das mit Aceton/Diethylether gerührt wurde, um die Titelverbindung (E79) als einen weißen Feststoff zu ergeben (0,224 g, 83 %). MH<sup>+</sup> 390.

**[0057]** Die Verbindungen in Tabelle 3 wurden auf eine ähnliche Weise wie Beispiel 79 unter Verwendung von 3-(4-Trichloracetyl)piperazin-1-yl)-4-methoxybenzolsulfonylchlorid (D4) und dem zweckentsprechenden Amin hergestellt. Alle Amine sind entweder im Handel erhältlich oder können durch vorstehend beschriebene Verfahren hergestellt werden.

Tabelle 3

Verbindung	MS (MH <sup>+</sup> )
<i>N</i> -(4-Chlornaphthalen-1-yl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E80</b> )	432/434
4-Methoxy- <i>N</i> -naphthalen-1-yl-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E81</b> )	398
<i>N</i> -(3-Chlor-2-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E82</b> )	396/398
<i>N</i> -Indan-5-yl-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E83</b> )	388
<i>N</i> -(2-Fluorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E84</b> )	366
4-Methoxy- <i>N</i> -(2-methylsulfanylphenyl)-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E85</b> )	394

4-Methoxy-3-piperazin-1-yl-N-(2-trifluormethylphenyl)benzolsulfonamidhydrochlorid (E86)	416
4-Methoxy-N-(2-methylphenyl)-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E87)	362
<i>N</i> -(2-Ethylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E88)	376
4-Methoxy-3-piperazin-1-yl-N-(3-trifluormethylphenyl)benzolsulfonamidhydrochlorid (E89)	416
<i>N</i> -(3,4-Dimethylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E90)	376
<i>N</i> -(2-Bromophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E91)	426/428
<i>N</i> -(3,4-Dichlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E92)	416/418
<i>N</i> -(3-Iodphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E93)	474
<i>N</i> -(3,5-Dichlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E94)	416/418
<i>N</i> -(3-Chlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E95)	382/384
<i>N</i> -(2-Chlor-3-fluor-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E96)	414/416
<i>N</i> -(4-Chlor-3-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E97)	396/398
<i>N</i> -Benzol[1,3]dioxol-5-yl-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E98)	392
<i>N</i> -(2-Brom-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E99)	440/442
<i>N</i> -(2,5-Dibromphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E100)	504/506
<i>N</i> -(2,5-Dichlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E101)	416/418
<i>N</i> -(2-Chlor-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E102)	396/398
<i>N</i> -(4-Bromphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E103)	426/428
<i>N</i> -(2-Isopropenylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E104)	388

4-Methoxy-N-(2-methyl-5-nitrophenyl)-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E105</b> )	407
<i>N</i> -(4-Iodphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E106</b> )	474
<i>N</i> -(4- <i>tert</i> -Butylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E107</b> )	404
<i>N</i> -(4-Isopropylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E108</b> )	390
<i>N</i> -(4-Hexylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E109</b> )	432
<i>N</i> -(2,4-Dibromnaphthalen-1-yl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E110</b> )	554/556
4-Methoxy- <i>N</i> -(4-methoxybiphenyl-3-yl)-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E111</b> )	454
<i>N</i> -(3-Fluor-5-pyridin-3-ylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E112</b> )	443
<i>N</i> -Biphenyl-2-yl-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E113</b> )	424
<i>N</i> -(2-Benzylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E114</b> )	438
<i>N</i> -(2-Propylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E115</b> )	390
<i>N</i> -(2- <i>sec</i> -Butylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E116</b> )	404
<i>N</i> -(2- <i>tert</i> -Butylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E117</b> )	404
<i>N</i> -(2-Butylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E118</b> )	404
<i>N</i> -(5-Iod-2-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E119</b> )	488
<i>N</i> -(2-Chlor-3,5-difluorophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E129</b> )	418/420
<i>N</i> -(4-Chlor-2-trifluormethoxyphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E130</b> )	466/468
<i>N</i> -(2,4,5-Trichlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid ( <b>E131</b> )	450/452

<i>N</i> -(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E132)	412/414
<i>N</i> -(4-Chlor-2-trifluormethylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E133)	450/452
<i>N</i> -(3,5-Dibromophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid (E134)	506/508
<i>N</i> -(3-Brom-2,5-dichlorophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E135)	494/496
<i>N</i> -(2,3,5-Trichlorophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E136)	450/452
<i>N</i> -(5-Brom-2,3-dihydro-benzofuran-7-yl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamidhydrochlorid (E137)	468/470
<i>N</i> -(2-Brom-3,5-dichlorophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid (E138)	
<i>N</i> -(3-Brom-5,6-dichlorophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid (E139)	
<i>N</i> -(2,5-Dibrom-3-fluorophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid (E140)	
<i>N</i> -(2,5-Dibrom-3-chlorophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid (E141)	
<i>N</i> -(2,3,5-Tribromophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid (E142)	

## Beispiel 120

6-Chlor-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-5-methyl-2,3-dihydro-1H-indolhydrochlorid (E120)

**[0058]** Pyridin (0,28 ml) wurde zu einer gerührten Lösung von 6-Chlor-5-methyl-2,3-dihydro-1H-indol (WO-9501976) (0,116 g) und 3-(4-Trichloracetylpirerazin-1-yl)-4-methoxybenzolsulfonylchlorid (D4) (300 mg) in Dichlormethan (4 ml) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 18 h wurde die Lösung mit 1 M Salzsäure (5 ml), Wasser (5 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und zu einem Öl konzentriert. Das Öl wurde in 1,4-Dioxan (13 ml) gelöst und eine 0,15 M Kaliumhydroxidlösung (6,5 ml) wurde zugegeben: Die Lösung wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt; dann konzentriert, um das organische Lösungsmittel zu entfernen, mit Wasser (10 ml) verdünnt und die Lösung wurde mit Dichlormethan (20 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), mit 1 M etherischem Chlorwasserstoff (2 ml) gesäuert, zu einem Feststoff konzentriert und mit Aceton gerührt, um die Titelverbindung zu ergeben (0,175 g, 55 %).  $\text{MH}^+ 422/424$ .

**[0059]** Die Verbindungen in Tabelle 4 wurden auf eine ähnliche Weise wie Beispiel 120 unter Verwendung von 3-(4-Trichloracetylpirerazin-1-yl)-4-methoxybenzolsulfonylchlorid (D4) und dem entsprechenden Amin hergestellt. Alle Amine sind entweder im Handel erhältlich oder können durch vorstehend beschriebene Verfahren hergestellt werden.

Tabelle 4

Verbindung	MS (MH <sup>+</sup> )
6-Iod-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-5-methylsulfanyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indolhydrochlorid ( <b>E121</b> )	546
6-Brom-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolinhydrochlorid ( <b>E122</b> )	466/468
8-Chlor-2-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid ( <b>E123</b> )	422/424
1-(4-Methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-5-methyl-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indolhydrochlorid ( <b>E124</b> )	456
6-Iod-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indolhydrochlorid ( <b>E143</b> )	500
5-Iod-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indolhydrochlorid ( <b>E144</b> )	500
7-Brom-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolinhydrochlorid ( <b>E145</b> )	466/468

## Beispiel 125

5,8-Dimethoxy-2-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid (**E125**)

**[0060]** Eine Lösung von 1-Chlorethylchlorformiat (0,12 ml; 1,11 mmol) und 5,8-Dimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methyl-1-piperazinyl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**E21**) (111 mg; 0,223 mmol) in 1,2-Dichlorehthan (3 ml) wurde 0,75 h unter Rückfluss erwärmt, abgekühlt, mit Diisopropylethylamin (0,19 ml; 1,11 mmol) verdünnt und weitere 2,5 h unter Rückfluss erwärmt. Die Lösung wurde zu einem Rückstand konzentriert, der in Methanol wieder gelöst wurde, 1 h unter Rückfluss erwärmt und dann bei Raumtemperatur 24 h gerührt wurde. Das Gemisch wurde konzentriert und der Rückstand zwischen Ethylacetat und wässriger Natriumbicarbonatlösung aufgetrennt. Die organische Schicht wurde getrocknet, zu einem Rückstand konzentriert und mit Säulenchromatographie auf Silicagel unter Verwendung eines Methanol/Dichlormethan-Lösungsmittelgradienten gereinigt. Die Titelverbindung wurde durch Lösen des reinen freien Basenmaterials aus der Chromatographie in Aceton/Dichlormethan und Ansäuern mit 1 M etherischem HCl (53 mg, 49 %) hergestellt. MH<sup>+</sup> 456/458.

## Beispiel 126

5,8-Dichlor-2-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid (**E126**)

**[0061]** Die Titelverbindung wurde aus ihrem N-Methylpiperazinanalogon (**E72**) mit einem wie in E125 beschriebenen Verfahren hergestellt, der Reaktionsansatz wurde jedoch bei Umgebungstemperatur gehalten und das Diisopropylethylamin wurde zu Beginn der Umsetzung zugegeben. MH<sup>+</sup> 456/458.

## Beispiel 127

N-(3-Iod-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzolsulfonamidhydrochlorid (**E 127**)

**[0062]** Die Titelverbindung wurde aus ihrem N-Methylpiperazinanalogon (**E9**) mit einem wie in E125 beschrie-

benen Verfahren hergestellt. MH<sup>+</sup> 488.

#### Beispiel 128

5,7-Dichlor-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolinhydrochlorid (E128)

**[0063]** Die Titelverbindung wurde aus ihrem N-Methylpiperazinanalogen (E73) mit einem wie in E125 beschriebenen Verfahren hergestellt. MH<sup>+</sup> 456/458.

#### Pharmakologische Daten

Verfahren zum Testen der 5-HT<sub>6</sub>-antagonistischen Wirkung:

**[0064]** Die Testverbindungen wurden in Polyethylenglycol:Dimethylsulfoxid (1:1) auf 1 oder 10 mM gelöst und unter Verwendung von 5 mM Tris-Puffer (pH-Wert 7,7 bei 25 °C) auf 0,1 mM verdünnt. Das Lösen wurde durch Zugeben von 0,02 ml 5 M HCl sowie Erwärmen auf 40 °C und 10 Minuten Beschallung unterstützt. Serielle Verdünnungen von Arzneimitteln im gleichen Puffer wurden unter Verwendung von entweder einem TECAN 5052 oder einer Biomek 2000 Workstation durchgeführt. Proben der verdünnten Testverbindungen (0,05 ml) wurden mit 0,05 ml des im Inkubationspuffer angesetzten Radioliganden [<sup>3</sup>H]-LSD und 0,4 ml einer Suspension eines Präparats der gewaschenen Membranen von HeLa\_5HT<sub>6</sub>-Zellen (von Dr. D. Sibley, NIH, Bethesda erhalten, siehe Ref. 1) (siehe Tabelle 1), ebenfalls im Inkubationspuffer, gemischt. Die Einzelheiten der Inkubationsbedingungen für jeden Test sind in Tabelle 2 gezeigt. Bei dem Inkubationspuffer handelte es sich um 50 mM Trizma (Sigma, UK), pH-Wert 7,7 bei 25 °C, 4 mM MgCl<sub>2</sub>.

**[0065]** Nach der Inkubation bei 37 °C wurden die Gemische unter Verwendung eines Packard-Filtermate im Packard-TopCount Format filtriert. Die Filter wurden mit 4 × 1 ml Aliquots Eiskaltem Inkubationspuffer gewaschen. Die Filter wurden getrocknet und mit 0,04 ml Microscint 20 (Packard) getränkt. Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden aus den Zählimpulsen pro Minute unter Verwendung einer logistischen Vierparameter-Kurvenanpassung in EXCEL (2) abgeschätzt. Die K<sub>i</sub>-Werte wurden unter Verwendung des Verfahrens von Cheng und Prusoff (3) berechnet. Bei den pIC<sub>50</sub>-Werten und pK<sub>i</sub>-Werten handelt es sich um die negativen log10-Werte der molaren IC<sub>50</sub>-Werte bzw. K<sub>i</sub>-Werte.

Tabelle 1 Einzelheiten der zum Herstellen von Membranen für Bindungstests verwendeten Verfahren

Erste Resuspension Zellen/ml	Umlauf / Resuspension 1, 2, 3	Inkubation vor dem abschließenden Umlauf	Proteinkonzentration in gelagerten Aliquots	Zellen/ml in gelagerten Aliquots
7 × 10 <sup>7</sup>	ja	20 min bei 37 °C	4 mg/ml	1,0 × 10 <sup>8</sup>

Tabelle 2 Zusammenfassung der Rezeptorbindungs-Testbedingungen

Protein (μg/Probe)	Radioligand [ <sup>3</sup> H]-LSD (nM)	spezifische Aktivität (Ci/mmol)	nicht-spezifische Definition	Kd (nM)
40	2,0	83	Methiothepin	3,1

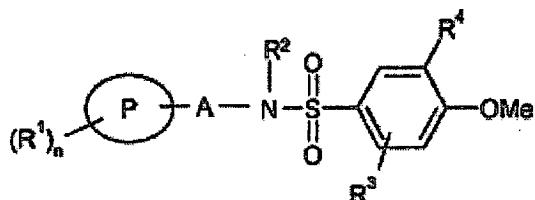
#### Literaturangaben

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

**[0066]** Alle getesteten Verbindungen zeigten gute selektive 5-HT<sub>6</sub>-Rezeptor-antagonistische Wirkung mit pK<sub>i</sub> Werten von 7,5-9,5 bei humanen geklonten 5-HT<sub>6</sub>-Rezeptoren. Besonders bevorzugte Verbindungen zeigten pK<sub>i</sub> Werte > 8,5 und Selektivität > 100. Beispiele solcher Verbindungen umfassen: 3, 8, 21, 29, 32, 37-39, 41, 44, 45, 53, 54, 57-59, 63, 67, 69, 72, 73, 79, 85, 88, 89, 91, 93-95, 100, 104, 107, 113, 117-119, 121-128, 131, 132, 134-143, 145.

### Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I) oder ein Salz davon:



(I)

wobei:

P Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl, ein bicyclischer heterocyclischer Ring, ein ticyclischer heteroaromatischer Ring oder ein 5- bis 7-gliedriger heterocyclischer Ring ist, wobei jeder 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, enthält;

A eine Einzelbindung, ein C<sub>1-6</sub>-Alkylen- oder ein C<sub>1-6</sub>-Alkenylrest ist;

R<sup>1</sup> Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Fluoratomen, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkinyl, C<sub>1-6</sub>-Alkanoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, OCF<sub>3</sub>, Hydroxy, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Nitro, Cyano, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, wobei R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> unabhängig Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl sind, SR<sup>11</sup>, wobei

R<sup>11</sup> wie vorstehend definiert ist, ist, oder R<sup>1</sup> gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Naphthyl, ein bicyclischer heterocyclischer Ring oder ein 5- bis 7-gliedriger heterocyclischer Ring ist, wobei jeder 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, enthält, oder R<sup>1</sup>, zusammen mit einem zweiten R<sup>1</sup>-Substituenten einen Rest -O-CH<sub>2</sub>-O-, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- bildet;

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

R<sup>2</sup> Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder, zusammen mit dem Rest P, ein 5- bis 8-gliedriger Ring ist, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren C<sub>1-6</sub>-Alkylresten;

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkanoyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Fluoratomen, Hydroxy, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-C<sub>1-6</sub>-alkoxy, Nitro, Trifluormethyl, Cyano oder Aryl ist; und

R<sup>4</sup> Piperazin, gegebenenfalls substituiert mit C<sub>1-6</sub>-Alkyl, ist.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei P Phenyl oder Naphthyl ist.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei R<sup>1</sup> Wasserstoff, Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Halogenatomen, ist.

4. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R<sup>4</sup> N-Methylpiperazin oder NH-Piperazin ist.

5. Verbindung gemäß Anspruch 1, nämlich:

4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-naphthalen-1-ylbenzolsulfonamid,

N-(4-Chlornaphthalen-1-yl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzol-sulfonamid,

N-(3-Bromphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,

N-(3,4-Dichlorbenzyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,

6-Chlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,

1-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-indol,

N-(3-Chlorphenyl)-4-methoxy-N-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,

1-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,

N-(3-Iod-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,

N-(5-Iod-2-methylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,

N-(3,4-Methylendioxyphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,

6-Chlor-1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-5-methyl-2,3-dihydro-1H-indol,  
 7,8-Dichlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 7,8-Dimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 5-Brom-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 8-Chlor-7-methoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 6,7-Dimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 8-Brom-7-methoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 5,6-Dichlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 5,8-Dimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 6-Iod-1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-5-methylthio-2,3-dihydro-1H-indol,  
 N-(3,4-Dichlorphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(3-Iodphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 6,7,8-Trimethoxy-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 2-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-6-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-1H-indol,  
 2-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-5-pyridin-3-yl-2,3-dihydro-1H-indol,  
 1-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,5-tetrahydropyrrol[2,3-f]indol,  
 1-(4-Methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin;  
 N-(3-Bromphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2-Fluorphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(2-Trifluormethoxyphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(2-Brom-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(4-Iodphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(9,10-Dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(2-Hydroxymethylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(2-methylsulfanylphenyl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(2-Ethylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-N-(2-methylphenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(3,4-Dimethylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-N-(2-methoxy-6-methylphenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(3-Fluor-5-pyridin-3-ylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 8-Chlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 N-(2-Chlor-4-fluorphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(2-Trifluormethylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-chinolin-7-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(4-Bromphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(3-Brom-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(3-Brom-2-methylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-N-(2-methoxydibenzofuran-3-yl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(4-Cyclohexylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(2-Iodphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(2-Chlor-4-iodphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(2-Brom-4-fluorphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-[4-(4-Chlorphenyl)thiazol-2-yl]-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-N-(3-methylphenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(3-Ethylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(3-Chlor-4-bromphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(2-Acetylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(4-phenylaminophenyl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(4-pentyloxyphenyl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(4-vinylphenyl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(2-pyrrol-1-ylphenyl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-[4-(4-nitrophenylsulfanyl)phenyl]benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-(3-oxazol-5-ylphenyl)benzolsulfonamid,  
 N-(4-Brom-3-trifluormethylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-N-(2,3-dimethylphenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 N-(4-Chlor-3-trifluormethylphenyl)-4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonamid,  
 1-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-5-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-indol,  
 7-Brom-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,

5,8-Dichlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 5,7-Dichlor-1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,  
 1-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,  
 1-[4-Methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,  
 6-Fluor-1-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,  
 5-Chlor-2-[4-methoxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzolsulfonyl]-2,3-dihydro-1H-isodindolhydrochlorid,  
 N-(2-Isopropylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzolsulfonamidhydrochlorid,  
 N-(4-Chlornaphthalen-1-yl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-N-naphthalen-1-yl-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(3-Chlor-2-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-Indan-5-yl-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2-Fluorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid;  
 4-Methoxy-N-(2-methylsulfanylphenyl)-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-3-piperazin-1-yl-N-(2-trifluormethylphenyl)benzolsulfonamid,  
 N-(2-Ethylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-3-piperazin-1-yl-N-(3-trifluormethylphenyl)benzolsulfonamid,  
 N-(3,4-Dimethylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2-Bromophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(3,4-Dichlorophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(3-Iodphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(3,5-Dichlorophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(3-Chlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2-Chlor-3-fluor-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(4-Chlor-3-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-Benzol[1,3]dioxol-5-yl-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2-Brom-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2,5-Dibromophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2,5-Dichlorophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2-Chlor-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(4-Bromophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2-Isopropenylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-N-(2-methyl-5-nitrophenyl)-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(4-Iodphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(4-tert.-Butylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(4-Isopropylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(4-Hexylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2,4-Dibromnaphthalen-1-yl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 4-Methoxy-N-(4-methoxydiphenyl-3-yl)-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(3-Fluor-5-pyridin-3-ylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzolsulfonamid,  
 N-Diphenyl-2-yl-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2-Benzylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2-Propylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2-sec.-Butylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2-tert.-Butylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2-Butylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(5-Iod-2-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzolsulfonamid,  
 6-Chlor-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-5-methyl-2,3-dihydro-1H-indolhydrochlorid,  
 6-Iod-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-5-methylsulfanyl-2,3-dihydro-1H-indol,  
 6-Brom-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,  
 8-Chlor-2-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,  
 1-(4-Methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-5-methyl-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-indol,  
 5,8-Dimethoxy-2-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid,  
 5,8-Dichlor-2-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid,  
 N-(3-Iod-4-methylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 5,7-Dichlor-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin,  
 N-(2-Chlor-3,5-difluorophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(4-Chlor-2-trifluormethoxyphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2,4,5-Trichlorophenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,

N-(4-Chlor-2-trifluormethylphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(3,5-Dibromphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(3-Brom-2,5-dichlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2,3,5-Trichlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(5-Brom-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2-Brom-3,5-dichlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(3-Brom-5,6-dichlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2,5-Dibrom-3-fluorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2,5-Dibrom-3-chlorphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 N-(2,3,5-Tribromphenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonamid,  
 6-Iod-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol,  
 5-Iod-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol,  
 7-Brom-1-(4-methoxy-3-piperazin-1-ylbenzolsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

6. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung in der Therapie.

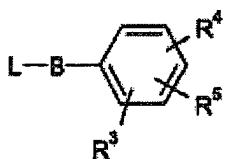
7. Arzneimittel, umfassend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder Exzipienten.

8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, wobei das Verfahren das Kuppeln einer Verbindung der Formel (II)



(II)

wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, n, P und A wie in Formel (I) definiert oder geschützte Derivate davon sind, mit einer Verbindung der Formel (III)



(III)

wobei B, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> wie in Formel (I) definiert oder geschützte Derivate davon sind, und L eine Abgangsgruppe darstellt, umfasst, und gegebenenfalls anschließend

- Entfernen aller Schutzgruppen
- Bilden eines pharmazeutisch verträglichen Salzes.

9. 9. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Angst und/oder Depression.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen