



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 22 767 T2** 2007.09.13

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 335 722 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 22 767.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP01/13411**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 997 304.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/041889**

(86) PCT-Anmeldetag: **16.11.2001**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **30.05.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.08.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **30.08.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.09.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/404** (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0028708 **24.11.2000** **GB**

0113517 **04.06.2001** **GB**

(73) Patentinhaber:

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

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

BROMIDGE, Steven Mark, Essex CM 19 5AW, GB

(54) Bezeichnung: **INDOLY-LSULPHONYL-VERBINDUNGEN ZUR BEHANDLUNG VON STÖRUNGEN DES ZNS**

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).

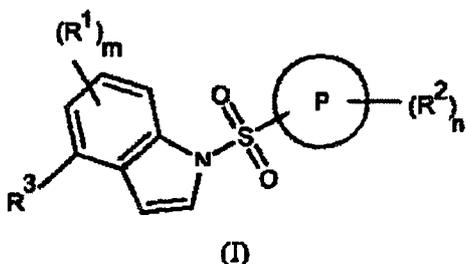
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft neue Indolverbindungen mit pharmakologischer Wirksamkeit, Verfahren zu ihrer Herstellung, Zusammensetzungen, die diese enthalten, und ihre Verwendung zur Behandlung von ZNS- und anderen Störungen.

[0002] WO 98/27081 offenbart eine Reihe von Arylsulfonamid-Verbindungen, von denen es heißt, dass sie 5-HT₆-Rezeptorantagonisten sind und von denen behauptet wird, dass sie in der Behandlung verschiedener ZNS-Störungen nützlich sind. GB-2341549, WO 99/47516 und WO 99/65906 offenbaren jeweils eine Reihe von Indolderivaten, von denen behauptet wird, dass sie 5-HT₆-Rezeptoraffinität besitzen. WO 96/03400 (Pfizer Inc.) beschreibt die Verwendung von 4-(1-Methyl-4-piperidinyl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol als ein Zwischenprodukt bei der Herstellung von 4-Heterocyclindol-Derivaten als Serotonin-Agonisten und -Antagonisten. JP 61/205256 (Sagami Chemical Research Center) und Hatanaka, N., Watanabe, N. und Matsumoto, M., (1986) Heterocycles 24 (7), 1987 – 1996, beschreiben die Verwendung von 4-(1,3-Dithian-2-yl)-1-(4-methylphenyl)sulfonyl-1H-indol bei der Synthese in wenigen Stufen von 4-Formylindol und Derivaten. JP 03/024470 (Sagami Chemical Research Center) und Matsumoto, M., Ishida, Y. und Hatanaka, N., (1986) Heterocycles 24 (6), 1667 – 1674, beschreiben die Verwendung von 1-[4-Methylphenylsulfonyl]-4-(4-morpholinyl)-1H-indol bei der einstufigen Synthese von 4-Aminoindolen. WO 02/32863 (Biovitrum AB) beschreibt eine Reihe von Indolsulfonen, von denen behauptet wird, dass sie Affinität für den 5-HT₆-Rezeptor aufweisen.

[0003] Es ist nun eine strukturell neue Klasse von Verbindungen gefunden worden, die ebenfalls 5-HT₆-Rezeptoraffinität aufweisen. Die vorliegende Erfindung stellt deshalb in einer ersten Ausführungsform eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon bereit:



wobei:

P Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl ist;

R¹ Chlor, Brom oder Cyano ist;

R² Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkanoyl, CN, CF₃, OCH₂CF₃, OCF₃, Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, Nitro, Amino, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, NHC₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylamino oder Di-C₁₋₆-alkylamino ist; oder

R² ein Rest C(O)OR⁴, CONR⁵R⁶ oder NR⁵COR⁶ ist, wobei R⁴ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ist und R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl sind oder R⁵ und R⁶ miteinander verbunden sind, um einen 5- bis 7-gliedrigen azacyclischen Ring zu bilden, welcher gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, enthält; oder

R² Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl ist, gegebenenfalls substituiert mit Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkanoyl, CN, CF₃, OCF₃, Phenyloxy, Benzyloxy oder C₃₋₆-Cycloalkoxy;

R³ ein 5- bis 7-gliedriger heterocyclischer Ring oder ein bicyclischer heterocyclischer Ring ist, welcher 1 bis 3 Heteroatome enthält, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, wobei die Ringe gegebenenfalls mit einem oder mehreren C₁₋₆-Alkylresten substituiert sind;

m gleich 1 oder 2 ist; oder

n gleich 0 bis 5 ist.

[0004] In einer Ausführungsform wird ein Arzneimittel bereitgestellt, umfassend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder Exzipienten.

[0005] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist R² nicht C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl; OCH₂CF₃; N(C₁₋₆-Alkyl)₂; NHC₁₋₆-Alkyl; ein Rest C(O)OR⁴, CONR⁵R⁶ oder NR⁵COR⁶, wobei R⁴ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ist und R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl sind oder R⁵ und R⁶ miteinander verbunden sind, um einen 5- bis 7-gliedrigen azacyclischen Ring zu bilden, welcher gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, enthält; oder

Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl, gegebenenfalls substituiert mit Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkanoyl, CN, CF₃, OCF₃, Phenyloxy, Benzyloxy oder C₃₋₆-Cycloalkyloxy.

[0006] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist R² nicht OCH₂CF₃; N(C₁₋₆-Alkyl)₂; oder NHC₁₋₆-Alkyl.

[0007] Wenn n > 1 ist, können die Reste R², die zueinander in ortho-Position stehen, gegebenenfalls miteinander verbunden sein, um einen Ring zu bilden.

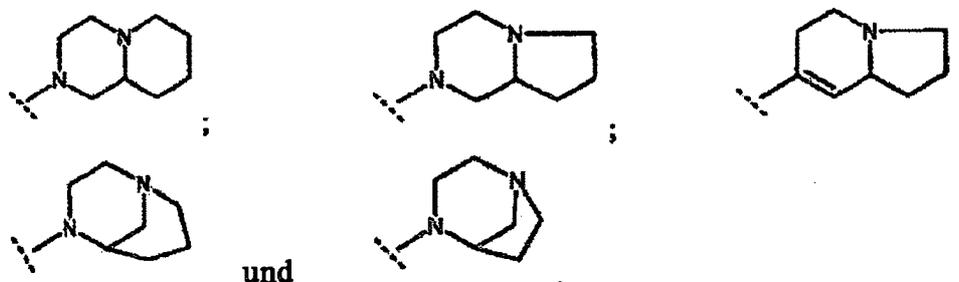
[0008] Alkylreste, entweder allein oder als Teil eines anderen Rests, können geradkettig oder verzweigt sein. Der Begriff "Halogen" wird hierin verwendet, um, wenn nicht anders angegeben, Fluor, Chlor, Brom oder Iod zu beschreiben. Wo hierin verwendet, soll der Begriff Naphthyl, wenn nicht anders angegeben, sowohl Naphth-1-yl- als auch Naphth-2-yl-Reste bezeichnen.

[0009] Der Begriff "Heteroaryl" soll einen aromatischen oder einen kondensierten bicyclischen oder tricyclischen aromatischen Ring bedeuten, der 1 bis 3 Heteroatome enthält, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel. Geeignete Beispiele für derartige aromatische Ringe schließen Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Triazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Oxadiazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl und Pyridyl ein. Geeignete Beispiele für derartige kondensierte aromatische Ringe schließen Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinazolinyl, Chinoxaliny, Cinnolinyl, Indolyl, Benzofuranyl, Dibenzofuranyl, Benzothieryl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzoxadiazolyl, Benzthiadiazolyl, Imidazothiazolyl und dergleichen ein. Heteroarylreste können, wie vorstehend beschrieben, an das restliche Molekül über ein Kohlenstoffatom oder, wo vorhanden, ein geeignetes Stickstoffatom gebunden sein.

[0010] Der Begriff "5- bis 7-gliedriger heterocyclischer Ring" soll einen nicht aromatischen Ring, der 1 bis 3 Heteroatome enthält, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, bedeuten. Derartige Ringe können teilweise ungesättigt sein. Geeignete Beispiele für 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Ringe schließen Piperidinyl, Tetrahydropyridinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Azepanyl, Diazepanyl und Piperazinyl ein.

[0011] Ein 5- bis 7-gliedriger heterocyclischer Ring kann, wie vorstehend beschrieben, an den Rest des Moleküls über ein Kohlenstoffatom oder ein geeignetes Stickstoffatom gebunden sein.

[0012] Wenn R³ ein bicyclischer heterocyclischer Ring ist, sind repräsentative Beispiele derartiger Gruppen:



[0013] Bevorzugt ist m = 0, 1 oder 2, am meisten bevorzugt 1 oder 2.

[0014] Bevorzugt ist n = 0, 1, 2 oder 3, am meisten bevorzugt 1.

[0015] Ein bevorzugter Substituent für Ringe innerhalb der Definition von R³, die an Kohlenstoff- und/oder Stickstoffatomen vorhanden sein können, ist Methyl.

[0016] Am meisten bevorzugt ist R³ ein unsubstituiertes Piperazin oder N-Methylpiperazin, das an den Rest des Moleküls über ein geeignetes Stickstoffatom gebunden ist. Ebenfalls am meisten bevorzugt steht R³ für 1,4-Diazepanyl, das über ein Stickstoffatom an die Indoleinheit gebunden ist, gegebenenfalls mit einer Methylgruppe substituiert. Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind solche, in denen R³ eine Piperazinyl- oder ein 1,4-Diazepanylgruppe ist, die an die Indoleinheit über ein Stickstoffatom gebunden ist, wobei beide gegebenenfalls mit einer einzelnen Methylgruppe substituiert sein können. Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind solche, wobei R³ eine unsubstituierte Piperazinylgruppe ist, die an die Indoleinheit über ein Stickstoffatom gebunden ist.

[0017] Wenn m 2 ist, können die Reste R¹ gleich oder verschieden sein. Um Zweifel zu vermeiden, können

die Reste R¹ an jedem geeigneten Kohlenstoffatom innerhalb des Indolrings substituiert sein. Ein besonders bevorzugter Rest R¹ ist Chlor in der 5-Position des Indolrings. Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei R¹ 5-Chlor, 7-Chlor oder 5,7-Dichlor bedeutet, am meisten bevorzugt 5-Chlor oder 5,7-Dichlor.

[0018] Bevorzugt bedeutet P Phenyl, Naphthyl, Benzothiophenyl, Thiazolyl, Thienyl, Oxazolyl, Benzothiadiazolyl, Benzoxadiazolyl, Benzofuranyl, Pyrazolyl, Pyridinyl, Dibenzofuranyl, Isochinolinylnyl oder Imidazothiazolyl. Am meisten bevorzugt bedeutet P Phenyl, Pyridyl oder Pyrazolyl, insbesondere Phenyl.

[0019] Wenn n nicht 0 ist, ist R² bevorzugt Halogen (insbesondere Chlor oder Brom), ein C₁₋₆-Alkylrest (insbesondere Methyl), CF₃, Cyano, ein C₁₋₆-Alkoxyrest (insbesondere Methoxy) oder Heteroaryl. Ebenfalls bevorzugt bedeutet R² Fluor, Iod, Ethyl, Propyl, Butyl, C(CH₃)₃, OCF₃, NR⁵COR⁶ (insbesondere NHCOCH₃), NO₂, COOR⁴ (insbesondere COOH und COOCH₃), C₁₋₆-Alkanoyl (insbesondere COCH₃), Heteroaryl (insbesondere Pyridyl und Oxazolyl), O(CH₂)₃CH₃, Phenyl, N(CH₃)₂ oder OCH₂CF₃. Am meisten bevorzugt ist R² Chlor, Brom, Methyl, OCF₃ oder Cyano, insbesondere Chlor. Wenn n 2, 3, 4 oder 5 ist, können die Reste R² gleich oder verschieden sein. R² ist am meisten bevorzugt in der 3-Position.

[0020] Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen schließen die Beispiele E1, E74 – 78, E132, E135 – 162, E164, E166, E169 – 170 und E175 wie nachstehend gezeigt oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon ein.

[0021] Stärker bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen schließen:

5-Chlor-1-(naphthalin-2-sulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indoltrifluoressigsäuresalz (E77);

5-Chlor-1-(3,5-dichlor-2-methoxybenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indoltrifluoressigsäuresalz (E78);

5-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E132);

5-Chlor-1-(pyridin-2-sulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E149);

7-Chlor-1-(3,5-dichlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E153);

1-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-5,7-dichlor-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E159); und

7-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-[1,4]diazepan-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E175) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon ein.

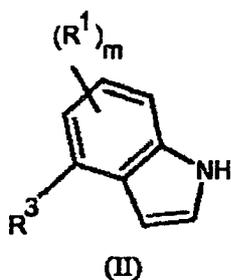
[0022] Die Verbindungen der Formel (I) können Säureadditionssalze davon bilden. Es ist selbstverständlich, dass die Salze der Verbindungen der Formel (I) für die Verwendung in der Medizin pharmazeutisch verträglich sein sollten. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Salze werden dem Fachmann ersichtlich sein und schließen solche ein, die in J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1 – 19 beschrieben sind, wie Säureadditionssalze, die mit anorganischen Säuren, z. B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure; und organischen Säuren, z. B. Bernsteinsäure, Maleinsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Citronensäure, Weinsäure, Benzoesäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Trifluoressigsäure oder Naphthalinsulfonsäure, gebildet werden. Die vorliegende Erfindung schließt alle möglichen stöchiometrischen und nicht-stöchiometrischen Formen in ihren Umfang ein.

[0023] Die Verbindungen der Formel (I) können in kristalliner oder nicht-kristalliner Form hergestellt werden und können, wenn kristallin, gegebenenfalls hydratisiert oder solvatisiert werden. Die Erfindung schließt stöchiometrische Solvate, z. B. Hydrate, ebenso wie Verbindungen, die variable Mengen an Lösungsmittel, z. B. Wasser, enthalten, in ihren Umfang ein.

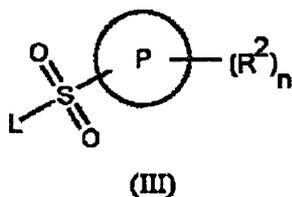
[0024] Bestimmte Verbindungen der Formel (I) sind dazu fähig, in stereoisomeren Formen (z. B. Diastereomere und Enantiomere) vorzukommen, und die Erfindung erstreckt sich auf jede dieser stereoisomeren Formen und auf Gemische davon, einschließlich Racemate. Die unterschiedlichen stereoisomeren Formen können durch die üblichen Verfahren voneinander getrennt werden oder jedes gegebene Isomer kann durch stereospezifische oder asymmetrische Synthese erhalten werden. Die Erfindung erstreckt sich auch auf jegliche tautomere Formen und Gemische davon.

[0025] Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (IA) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon bereit, wobei das Verfahren umfasst

(a) das Kuppeln einer Verbindung der Formel (II):



wobei R^1 , R^3 und m wie in Formel (I) definiert oder geschützte Derivate davon sind, mit einer Verbindung der Formel (III):

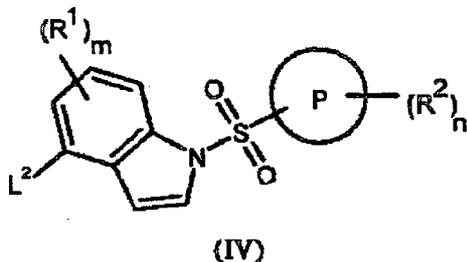


wobei P , R^2 und n wie in Formel (I) definiert oder ein geschütztes Derivat davon sind und L eine Abgangsgruppe ist, und gegebenenfalls anschließend:

- Entfernen jeglicher Schutzgruppen,
- Bilden eines pharmazeutisch verträglichen Salzes.

Die vorliegende Erfindung stellt auch ein weiteres Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (IA) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon bereit, wobei das Verfahren umfasst:

(b) Herstellen einer Verbindung der Formel (IA), wobei R^3 eine gegebenenfalls substituierte Piperazinyl- oder 1,4-Diazepanylgruppe darstellt, die an die Indoleinheit über ein Stickstoffatom gebunden ist, welches das Umsetzen einer Verbindung der Formel (IV) umfasst



wobei R^1 , R^2 , P , m und n wie in Formel (IA) definiert oder ein geschütztes Derivat davon sind und L^2 eine geeignete Abgangsgruppe (z.B. ein Halogenatom, wie Brom, oder eine Trifluormethylsulfonyloxy- oder Nonfluorbutylsulfonyloxygruppe) darstellt, mit einer Verbindung R^3 -H umfasst, wobei R^3 eine gegebenenfalls geschützte und/oder substituierte Piperazinyl- oder 1,4-Diazepanylgruppe darstellt, und gegebenenfalls anschließend:

- Entfernen jeglicher Schutzgruppen,
 - Bilden eines pharmazeutisch verträglichen Salzes; oder
- (c) Entschützen einer Verbindung der Formel (IA), welche geschützt ist; oder
 (d) Umwandlung einer Verbindung der Formel (IA) in andere Verbindungen der Formel (IA).

[0026] In Verfahren (a) schließen geeignete Abgangsgruppen Halogen, insbesondere Chlor, ein. Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln (II) und (III) kann durch Zusammenmischen der zwei Reaktanten, gegebenenfalls unter Phasentransferbedingungen, in einem Gemisch aus einem inerten organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran mit einer wässrigen Base wie Natriumhydroxid mit der Zugabe eines geeigneten Phasentransfer-Katalysators wie Tetrabutylammoniumhydroxid durchgeführt werden. Alternativ dazu kann in diesem Fall die Umsetzung der Verbindungen der Formeln (II) und (III) durch Behandeln einer Verbindung der Formel (II) mit einer geeigneten Base wie Natriumhydrid, Natriumhexamethyldisilazan (NaHMDS) oder einer geeigneten starken organischen Base wie DBU oder BEMP in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder N,N-Dimethylformamid, um das Anion von (II) zu bilden, und dann Behandeln dessen mit einer Verbindung der Formel (III) in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt werden.

[0027] Das Verfahren (b) umfasst typischerweise die Verwendung einer geeigneten Base wie Cäsiumcarbo-

nat, eines geeigneten Salzes wie Palladiumsalz (z. B. Palladiumacetat), eines geeigneten Liganden wie BINAP und eines geeigneten Lösungsmittels wie 1,4-Dioxan.

[0028] Es wird dem Fachmann selbstverständlich sein, dass es notwendig sein kann, bestimmte reaktive Substituenten während einiger der vorstehenden Verfahren zu schützen.

[0029] In Verfahren (c) können Standard-Schutz- und Entschützungsverfahren, wie die in Greene, T. W., "Protective Groups in Organic Synthesis", New York, Wiley (1981) beschriebenen, verwendet werden. Zum Beispiel können primäre Amine als Phthalimid-, Benzyl-, Benzyloxycarbonyl- oder Tritylderivate geschützt werden. Carbonsäurereste können als Ester geschützt werden. Aldehyd- oder Ketonreste können als Acetale, Ketale, Thioacetale oder Thioketale geschützt werden. Das Entschützen derartiger Gruppen wird unter Verwendung üblicher, auf dem Fachgebiet bekannter Verfahren erreicht.

[0030] Das Verfahren (d) kann unter Verwendung üblicher Umwandlungsverfahren wie Epimerisation, Oxidation, Reduktion, Alkylierung, nukleophile oder elektrophile aromatische Substitution, Esterhydrolyse oder Amidbindungsbildung durchgeführt werden. Zum Beispiel die Umwandlung der Reste R^1 und R^2 oder die Umwandlung von einem Salz der Formel (I) in ein anderes Salz der Formel (I), z. B. indem das Salzsäuresalz aus dem Trifluoressigsäuresalz durch Behandeln mit überschüssiger Salzsäure hergestellt wird, gefolgt von Verdampfung.

[0031] Die Verbindungen der Formeln (II) und (III) sind im Handel erhältlich, können unter Verwendung der hierin beschriebenen Verfahren oder durch dazu analoge Verfahren oder gemäß bekannten Verfahren hergestellt werden.

[0032] Zum Beispiel können die Verbindungen der Formel (II) aus dem entsprechenden geschützten Indol mit einer Abgangsgruppe in der 4-Position (z. B. einem Halogenatom wie Brom oder einer Trifluormethylsulfonyloxygruppe oder einer Nonafluorbutylsulfonyloxygruppe) durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel R^3-H hergestellt werden, wobei R^3 einen N-enthaltenden Heterocyclus darstellt wie ein gegebenenfalls substituiertes oder geschütztes Piperazinyl oder 1,4-Diazepanyl.

[0033] Die Verbindungen der Formel (IV) können durch Verfahren hergestellt werden, die denen analog sind, die für Verfahren (a) vorstehend beschrieben wurden.

[0034] Pharmazeutisch verträgliche Salze können üblicherweise durch Umsetzung mit einer passenden Säure oder einem Säurederivat hergestellt werden.

[0035] Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze weisen 5-HT₆-Rezeptorwirksamkeit auf und man nimmt an, dass sie von potenziellem Nutzen sind bei der Behandlung bestimmter ZNS-Störungen wie Angstzustände, Depression, Epilepsie, obsessiven Zwangsstörungen, Migräne, kognitiven Gedächtnisstörungen (z. B. Alzheimer-Krankheit, mit dem Alter verbundener kognitiver Verfall und schwache kognitive Verschlechterung, Parkinson-Krankheit, ADHD (Aufmerksamkeitsschwäche-Störung/Hyperaktivitäts-Syndrom), Schlafstörungen (einschließlich Störungen des Zirkadianrhythmus), Ernährungsstörungen wie Anorexie und Bulimie, Panikanfälle, Entzug von Drogen (Arzneimittelmissbrauch) wie Kokain, Ethanol, Nikotin und Benzodiazepinen, Schizophrenie und auch Störungen, die mit einem spinalen Trauma und/oder Kopfverletzungen in Zusammenhang stehen wie ein Hydrozephalus. Es wird erwartet, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in der Behandlung bestimmter GI-(gastrointestinaler) Störungen wie IBS (Reizdarmsyndrom) von Nutzen sind.

[0036] Deshalb wird auch eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon bereitgestellt zur Verwendung als therapeutische Substanz, insbesondere bei der Behandlung oder Prophylaxe von Depression, Angstzuständen und kognitiven Gedächtnisstörungen. Ebenfalls wird insbesondere eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon bereitgestellt zur Verwendung bei der Behandlung von Alzheimer Krankheit, mit dem Alter verbundenem kognitiven Verfall, schwacher kognitiver Verschlechterung, ADHD und Schizophrenie.

[0037] Es wird ferner ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe der vorstehenden Störungen in Säugern einschließlich Menschen bereitgestellt, welches das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon an den Leidenden umfasst.

[0038] In einer anderen Ausführungsform wird die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines

pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung oder Prophylaxe der vorstehenden Störungen bereitgestellt.

[0039] Um die Verbindungen der Formel (I) in der Therapie zu verwenden, werden sie normalerweise in Übereinstimmung mit der pharmazeutischen Standardpraxis zu einem Arzneimittel formuliert.

[0040] Ein erfindungsgemäßes Arzneimittel, das durch Beimischung, geeigneterweise unter Umgebungstemperatur und Atmosphärendruck, hergestellt werden kann, wird üblicherweise für die orale, parenterale oder rektale Verabreichung angepasst und kann als solches in Form von Tabletten, Kapseln, oralen Flüssigzubereitungen, Pulvern, Granula, Lutschtabletten, rekonstituierbaren Pulvern, injizierbaren oder infusionsfähigen Lösungen oder Suspensionen oder Suppositorien vorliegen. Oral verabreichbare Zusammensetzungen sind im Allgemeinen bevorzugt.

[0041] Tabletten und Kapseln für die orale Verabreichung können in Doseinheitenform vorliegen und können übliche Exzipienten wie Bindemittel, Füllstoffe, Tablettier-Gleitmittel, Sprengmittel und verträgliche Netzmittel enthalten. Die Tabletten können gemäß den in der normalen pharmazeutischen Praxis bekannten Verfahren überzogen sein.

[0042] Orale Flüssigzubereitungen können in Form von zum Beispiel wässrigen oder öligen Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupen oder Elixieren vorliegen oder sie können in der Form eines Trockenprodukts für die Rekonstitution mit Wasser oder anderen geeigneten Vehikeln vor der Anwendung vorliegen. Derartige flüssige Zubereitungen können übliche Zusatzstoffe wie Suspendiermittel, Emulgatoren, nicht-wässrige Vehikel (die Speiseöle einschließen können), Konservierungsstoffe und, falls gewünscht, übliche Geschmacksstoffe oder Färbemittel enthalten.

[0043] Für die parenterale Verabreichung werden Flüssig-Doseinheitenformen unter Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon und eines sterilen Vehikels hergestellt. Die Verbindung kann, in Abhängigkeit von dem Vehikel und der verwendeten Konzentration, entweder in dem Vehikel suspendiert oder gelöst werden. Bei der Zubereitung der Lösungen kann die Verbindung zur Injektion gelöst und filtersterilisiert werden, bevor sie in ein geeignetes Fläschchen oder eine Ampulle gefüllt und versiegelt wird. Vorteilhafterweise werden Hilfsstoffe wie ein Lokalanästhetikum, Konservierungsstoffe und Puffer in dem Vehikel gelöst. Um die Stabilität zu fördern, kann die Zusammensetzung nach dem Füllen in das Fläschchen gefroren werden und das Wasser kann unter Vakuum entfernt werden. Parenterale Suspensionen werden im Wesentlichen auf die gleiche Weise hergestellt mit der Ausnahme, dass die Verbindung in dem Vehikel suspendiert anstatt gelöst ist, und dass die Sterilisation nicht durch Filtration erfolgen kann. Die Verbindung kann sterilisiert werden, indem sie Ethylenoxid vor dem Suspendieren in einem sterilen Vehikel ausgesetzt wird. Vorteilhafterweise wird ein grenzflächenaktives Mittel oder ein Netzmittel in die Zusammensetzung eingeschlossen, um die einheitliche Verteilung der Verbindung zu erleichtern.

[0044] Die Zusammensetzung kann etwa 0,1 Gew.-% bis 99 Gew.-%, bevorzugt 10 bis 60 Gew.-% des aktiven Materials in Abhängigkeit von dem Verabreichungsverfahren enthalten.

[0045] Die Dosis der Verbindung wird bei der Behandlung der vorstehend erwähnten Störungen auf übliche Weise mit der Schwere der Störungen, dem Gewicht des Leidenden und anderen, ähnlichen Faktoren variieren. Jedoch können die Doseinheiten als allgemeine Richtlinie 0,05 bis 1000 mg, stärker geeignet 0,05 bis 20,0 mg, zum Beispiel 0,2 bis 5 mg betragen; und derartige Doseinheiten können mehr als einmal am Tag verabreicht werden, zum Beispiel zwei- oder dreimal am Tag, so dass die tägliche Gesamtdosis im Bereich von etwa 0,5 bis 100 mg liegt; und eine derartige Therapie kann sich über eine Reihe von Wochen oder Monate erstrecken.

[0046] Die folgenden Beschreibungen und Beispiele veranschaulichen die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Beschreibung 1

4-(4-Methylpiperazin-1-yl)-1H-indol (D1)

[0047] 4-Aminoindol (5,0 g, 37,8 mmol) wurde in n-Butanol (100 ml) gelöst, gefolgt von der Zugabe von Natriumcarbonat (16,0 g, 0,15 mol) und Mechllorethamin Hydrochlorid (8,73 g, 45,4 mmol). Die so erhaltene Suspension wurde bei Raumtemperatur 48 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde dann unter Vakuum ent-

fernt, der Rückstand wurde in Dichlormethan (200 ml) aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 × 100 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel wurde verdampft. Das Rohmaterial wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel gereinigt, wobei mit einem Methanol/Dichlormethan-Gradienten eluiert wurde, um die Titelverbindung (D1) (4,82 g, 59 %) bereitzustellen. δH (CDCl₃)/ppm 2,40 (3H, s), 2,69 (4H, br s), 3,29 (4H, br s), 6,55 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,60 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,10 (1H, d, H = 7,6 Hz), 7,14 (1H, t, J = 3,2 Hz). MS: m/z (MH⁺) 216.

Beschreibung 2

4-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-1-(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-1H-indol (D2)

[0048] Eine 40 gew.-%ige wässrige Lösung von Tetrabutylammoniumhydroxid (0,015 ml, 0,022 mmol) wurde zu einer gerührten Lösung von 4-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-1H-indol (zur Synthese siehe: Mewshaw et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 19 (8), 2675 – 2680) (102 mg, 0,35 mmol) in Tetrahydrofuran (1 ml) bei Umgebungstemperatur zugegeben. Zu dieser kräftig gerührten Lösung wurde eine 50 gew.-%ige Lösung von Natriumhydroxid (1 ml) in einer Portion zugegeben, gefolgt von, nach einem 5-minütigen Zeitraum, einer Lösung aus 5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonylchlorid (98 mg, 0,35 mmol) in Tetrahydrofuran (0,5 ml) über 10 Minuten. Das Gemisch wurde kräftig drei Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt, dann mit Ethylacetat (15 ml) verdünnt. Das Gemisch wurde mit Wasser (2 × 15 ml) gewaschen und die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet (MgSO₄) und unter Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel gereinigt, wobei mit einem Aceton/Toluol-Gradienten eluiert wurde, um die Titelverbindung (D2) (82 mg, 44 %) als einen Schaum bereitzustellen. MS: m/z (MH⁺) 536/538.

Beschreibung 3

Herstellung von an Wang-Harz gebundenem 4-Nitrophenylchlorformyl (D3)

[0049] Polystyrol-Wang-Harz (1,95 g, 1,7 mmol/g, Kügelchengröße 150 – 300 Mikrometer) wurde in DCM (50 ml) suspendiert und auf 0 °C in einem Eisbad gekühlt. N-Methylmorpholin (1,1 ml, 9,93 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von 4-Nitrophenylchlorformiat (2 g, 9,93 mmol) in Portionen unter manuellem Mischen. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gebracht und 24 Stunden unter Argon geschüttelt. Das Titelharz (D3) wurde filtriert und mit DCM (100 ml × 5) gewaschen, dann unter Vakuum getrocknet und in Beschreibung 4 verwendet.

Beschreibung 4

Herstellung von an Wang-Harz gebundenem 1-(4-Indolyl)piperazin-4-yl (D4)

[0050] Das Produkt aus Beschreibung 3 (mutmaßlich 3,31 mmol) wurde mit DMF (40 ml) 30 Sekunden geschüttelt, bevor 4-Piperazin-1-ylindol (1,33 g, 6,62 mmol) in DMF (10 ml) zugegeben wurde, und das Gemisch wurde 48 Stunden geschüttelt. Das Harz wurde dann filtriert und mit DMF (100 ml × 4) gewaschen, und diese Waschungen wurden aufbewahrt, um das überschüssige Amin wiederzugewinnen. Das Harz wurde dann weiter mit DMF (100 ml × 2), DCM (100 ml × 5), DCM/MeOH (1 : 1, 100 ml × 2), MeOH (100 ml × 2), Diethylether (100 ml × 2) gewaschen, um das Titelharz (D4) zu ergeben, das unter Vakuum getrocknet und in Beschreibung 5 verwendet wurde.

Beschreibung 5

Allgemeines Verfahren zur Sulfonierung von an Wang-Harz gebundenem 1-(4-Indolyl)piperazin-4-yl (D5)

[0051] Das allgemeine Kupplungsverfahren wurde durch Automatisierung auf einem Myriad Core Robotersystem durchgeführt. Alle Operationen wurden durch Automatisierung durchgeführt, wenn nicht anders angegeben.

[0052] Das Harz aus Beschreibung 4 (80 mg, mutmaßlich 0,14 mmol) wurde in 2 ml Myriad-Reaktionsgefäße abgewogen. THF (1 ml) wurde zugegeben und die Umsetzungen wurden mit Argon gespült. Kalium-tert-butoxid (0,21 ml einer 1 M Lösung in THF, 0,21 mmol) in THF (0,7 ml) wurde zugegeben und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 30 Minuten gerührt. Zu jedem Gefäß wurde das passende Sulfonylchlorid (0,28 mmol) in THF (0,5 ml) manuell zugegeben (die verwendeten Sulfonylchloride entsprechen RSO₂Cl wie in Tabelle 1 gezeigt) und die Gemische wurden für 5 Stunden unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Die Harzprodukte wurden manuell filtriert und nacheinander mit DMF/Wasser (9 : 1, 2 ml × 2), THF (2 ml × 3), DCM (2 ml × 3),

DCM/MeOH (1 : 1, 2 ml × 3), MeOH (2 ml × 3), DCM (2 ml × 3), Diethylether (2 ml × 3) gewaschen, um die einzelnen, an das Harz gebundenen 1-Sulfonylindole (D5) bereitzustellen.

Beschreibung 6

4-(5-Chlor-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D6)

[0053] Zu einer gerührten Lösung von 4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (zur Synthese siehe: WO 99/67237 (1999)) (0,12 g, 0,4 mmol) in 1,4-Dioxan (5 ml) wurde N-Chlorsuccinimid (53 mg, 0,4 mmol) zugegeben. Nach dem Rühren für 30 Minuten wurde ein Gemisch aus Wasser/Ethanol (2 ml, 1 : 1, Vol./Vol.) zugegeben und die so erhaltene Lösung wurde unter Vakuum eingeengt. DCM (20 ml) wurde zugegeben und die organische Phase wurde mit Salzlösung (10 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei mit DCM eluiert wurde, um die Titelverbindung (D6) (75 mg, 56 %) bereitzustellen, δH (CDCl_3)/ppm 1,51 (9H, s), 3,32 (4H, br s), 3,62 (4H, br s), 6,69 (1H, t, J = 2,4 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,16 – 7,18 (2H, m), 8,20 (1H, br s). MS: m/z (M-H)⁻ 334/336.

Beschreibung 7

4-[5-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D7)

[0054] Zu einer gerührten Suspension von Natriumhydrid (11 mg, 0,3 mmol, 60%ige Suspension in Öl) in DMF (2 ml) wurde tropfenweise 4-(5-Chlor-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D6) (75 mg, 0,2 mmol) als Lösung in DMF (1 ml) zugegeben. Nach dem Rühren für 20 Minuten wurde eine Lösung von 3-Chlorbenzolsulfonylchlorid (70 mg, 0,3 mmol) in DMF (1 ml) tropfenweise zugegeben und man ließ das so erhaltene Gemisch unter Rühren für 15 Stunden stehen. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit DCM (20 ml) verdünnt und mit Wasser (2 × 10 ml), Salzlösung (10 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und filtriert. Das Filtrat wurde unter Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei mit DCM eluiert wurde, um die Titelverbindung (D7) (88 mg, 77 %) bereitzustellen, δH (CDCl_3)/ppm 1,49 (9H, s), 3,20 (4H, br s), 3,56 (4H, br s), 6,84 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,49 – 7,56 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 – 7,76 (1H, m), 7,84 (1H, t, J = 1,9 Hz). MS: m/z (M-H)⁻ 508/510.

Beschreibung 8

5-Methoxy-4-nitro-1-(toluol-4-sulfonyl)-1H-indol (D8)

[0055] Zu einer Lösung von 5-Methoxy-1-(toluol-4-sulfonyl)-1H-indol (zur Synthese siehe: Zheng et al., Heterocycles 1994, 37 (3), 1761 – 1772) (2,0 g, 6,6 mmol) in DCM (20 ml) wurde mit Salpetersäure imprägniertes Kieselgel (siehe: Thummel et al., J. Org. Chem. 1993, 58 (7) 1668) (4,0 g) zugegeben und die Suspension wurde 5 Stunden gerührt. Das Kieselgel wurde dann abgefiltert und mit DCM (20 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde unter Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei mit DCM eluiert wurde, um die Titelverbindung (D8) (1,72 g, 75 %) bereitzustellen, δH (CDCl_3)/ppm 2,36 (3H, s), 3,97 (3H, s), 6,92 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,11 (1H, d, J = 9,0 Hz). MS: m/z (MH)⁺ 347.

Beschreibung 9

5-Methoxy-1-(toluol-4-sulfonyl)-1H-indol-4-ylamin (D9)

[0056] 5-Methoxy-4-nitro-1-(toluol-4-sulfonyl)-1H-indol (D8) (1,0 g, 2,9 mmol) wurde in Ethanol (50 ml) gelöst, gefolgt von der Zugabe von 10 % Palladium auf Kohle (0,2 g). Das so erhaltene Gemisch wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre 15 Stunden gerührt, gefolgt von Filtration (Celite) und Entfernung des Lösungsmittels unter Vakuum. Dies stellte die Titelverbindung (D9) (0,7 g, 77 %) bereit, δH (CDCl_3)/ppm 2,33 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,95 (2H, br s), 6,54 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,0 Hz). MS: m/z (MH)⁺ 317.

Beschreibung 10

2-Chlor-3,5-difluorbenzolsulfonylchlorid (D10)

[0057] Zu einer Lösung von Natriumnitrit (0,44 g, 3,2 mmol) in Wasser (2 ml) wurde über 0,25 Stunden eine gerührte, eisgekühlte Lösung von 2-Chlor-3,5-difluoranilin (0,52 g, 3,2 mmol) in konzentrierter Salzsäure (7 ml) zugegeben. Nach dem Rühren bei dieser Temperatur für 20 Minuten wurde das Gemisch portionsweise zu einem gerührten Gemisch von Kupfer(I)chlorid (90 mg, 0,1 mmol) in einer mit Schwefeldioxidgas gesättigten Lösung aus Eisessig zugegeben. Nachdem die Zugabe abgeschlossen war, wurde das Gemisch mit DCM (2 × 30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄) und unter Vakuum eingeeengt, um die Titelverbindung (0,38 g, 48 %) (D10) als ein rohes Öl zu ergeben, das ohne weitere Reinigung (siehe Beispiel 131) verwendet wurde.

Beschreibung 11

2,3,5-Trichlorbenzolsulfonylchlorid (D11)

[0058] Die Titelverbindung (D11) wurde aus 2,3,5-Trichloranilin (zur Herstellung siehe Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. 1931, 50, 112) durch das in Beschreibung 10 beschriebene Verfahren hergestellt. Das Rohmaterial wurde im nächsten Schritt (siehe Beispiel 130) verwendet.

Beschreibung 12

4-[1-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D12)

[0059] Eine 1 M Lösung von Kalium-tert-butoxid (60 ml, 60 mmol) wurde über 15 Minuten zu einer gerührten Lösung von 4-(1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester [siehe WO 99/67237 (1999) für die Herstellung] (17,2 g, 57,1 mmol) in Tetrahydrofuran (400 ml) bei 8 °C unter Argon zugegeben. Man ließ die so erhaltene Lösung auf Umgebungstemperatur über 30 Minuten aufwärmen und kühlte dann erneut auf 8 °C. Zu dieser gekühlten Lösung wurde dann eine Lösung von 3-Chlorbenzolsulfonylchlorid (12,5 g, 59,2 mmol) in Tetrahydrofuran (100 ml) über 30 Minuten zugegeben. Die Lösung wurde bei Umgebungstemperatur 18 h unter Argon gerührt. Nach dem Einengen des Reaktionsgemischs auf ein Drittel des Volumens wurde Ethylacetat (700 ml) zugegeben und die Lösung wurde mit Wasser (700 ml) und Salzlösung (700 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und unter Vakuum eingeeengt, um einen Rückstand zu ergeben, der mit Diethylether (150 ml) gerührt wurde, um die Titelverbindung (D12) als einen cremefarbenen Feststoff (22,1 g, 46,4 mmol, 81 %) bereitzustellen, δ H (CDCl₃)/ppm 1,48 (9H, s), 3,07 (4H, m), 3,61 (4H, m), 6,70 – 6,74 (2H, m), 7,23 – 7,27 (1H, m), 7,37 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,49 – 7,52 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 1,6, 8,0 Hz), 7,85 (1H, d, J = 1,8 Hz).

Beschreibung 13

4-[5-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D13)

[0060] N-Chlorsuccinimid (7,1 g, 53,2 mmol) wurde portionsweise über 0,75 h zu einer gerührten Lösung von 4-[1-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D12) (22,0 g, 46,2 mmol) in Eisessig (500 ml) bei 28 °C unter Argon zugegeben. Nach dem Rühren der Lösung bei Umgebungstemperatur für 2 Tage wurde Dichlormethan (1,2 l) zugegeben und die Lösung wurde nacheinander mit Wasser (1 l), 10%iger Natriumthiosulfatlösung (1,2 l), 5 M Natriumhydroxidlösung (2 × 1 l) und Salzlösung (1 l) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und unter Vakuum auf einen Schaumrückstand eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei mit Dichlormethan/Hexan (4 : 1) eluiert wurde, gefolgt von einem Gradienten aus Dichlormethan/Ethylacetat, um die Titelverbindung (D13) (17,9 g, 35,1 mmol, 76 %) bereitzustellen, δ H (CDCl₃)/ppm 1,50 (9H, s), 3,2 (4H, br s), 3,6 (4H, br s), 6,84 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,50 – 7,54 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 2,6, 8,0 Hz), 7,84 (1H, d, J = 3,8 Hz).

Beschreibung 14

4-(5-Chlor-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D14)

[0061] Zu einer gerührten Lösung von 4-(1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (zur Synthese

siehe: WO 99/67237 (1999)) (6,9 g, 23 mmol) in trockenem 1,4-Dioxan (100 ml) und Wasser (0,041 ml) bei 10 °C wurde N-Chlorsuccinimid (3,7 g, 28 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde in einem Wasserbad 1,5 h gerührt, wobei die Temperatur während dieser Zeit auf 18 °C anstieg. Gesättigtes wässriges Natriumthiosulfat (15 ml) und gesättigtes wässriges Natriumbicarbonat (15 ml) wurden zugegeben. Das so erhaltene Gemisch wurde kräftig 10 min gerührt und dann mit tert-Butylmethylether und Salzlösung extrahiert. Die organische Schicht wurde gesammelt, unter Vakuum eingengt und durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei mit einem Dichlormethan/tert-Butylmethylether-Gradienten eluiert wurde, um die Titelverbindung (D14) (5,5 g, 71 %) bereitzustellen, die mit dem in D6 beschriebenen Material identisch war, wie durch Vergleich der Protonen-NMR-Spektren beurteilt wurde.

Beschreibung 15

Gemisch aus 4-(7-Chlor-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester und 4-(3-Chlor-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (ca. 9 : 1) (D15)

[0062] Aus der chromatographischen Reinigung von D14 wurde (wobei nach D14 eluiert worden war) ein Gemisch aus den Titelverbindungen (D15) (1,2 g, 16 %) isoliert, δ H (CDCl₃)/ppm 1,50 (9H, s), 3,05 – 3,20 (4H, m), 3,62 – 3,70 (4H, m), 6,49 – 6,70 (2H, m), 7,04 – 7,23 (2H, m), 8,18 (0,1H, br s), 8,42 (0,9H, br s). MS: m/z (M-H)⁻ 334.

Beschreibung 16

4-[3-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D16)

[0063] Das aus D15 erhaltene Gemisch (0,18 g) wurde in das Sulfonamid umgewandelt wie für E75 – E78 beschrieben. Säulenchromatographie über Kieselgel, wobei mit einem Dichlormethan/tert-Butylmethylether-Gradienten eluiert wurde, stellte die Titelverbindung (D16) (0,031 g) als ein farbloses, langsam fest werdendes Öl bereit. δ H (CDCl₃)/ppm 1,48 (9H, s), 2,99 (4H, br s), 3,50 – 3,75 (4H, m), 6,85 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,28 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,49 – 7,55 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,86 (1H, t, J = 0,9 Hz).

Beschreibung 17

4-[7-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D17)

[0064] Aus der chromatographischen Reinigung von D16 wurde (wobei nach D16 eluiert worden war) die Titelverbindung (D17) (0,059 g) als ein farbloser Schaum isoliert. δ H (CDCl₃)/ppm 1,49 (9H, s), 3,03 – 3,09 (4H, m), 3,61 – 3,67 (4H, m), 6,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,77 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,43 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,53 – 7,56 (1H, m), 7,69 – 7,72 (1H, m), 7,80 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 3,6 Hz).

Beschreibung 18

4-(7-Brom-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D18)

[0065] Zu einer gerührten Lösung von 4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (zur Synthese siehe: WO 99/67237 (1999)) (2,6 g, 8,5 mmol) in trockenem 1,4-Dioxan (35 ml) und Wasser (0,015 ml) bei 10 °C wurde N-Bromsuccinimid (1,8 g, 10 mmol) zugegeben. Man ließ das Gemisch auf 25 °C über 1 h unter Rühren aufwärmen. Gesättigtes wässriges Natriumthiosulfat (5 ml) und gesättigtes wässriges Natriumbicarbonat (5 ml) wurden zugegeben. Das so erhaltene Gemisch wurde kräftig 5 min gerührt und dann mit tert-Butylmethylether und halb gesättigter Salzlösung extrahiert. Die organische Schicht wurde gesammelt, unter Vakuum eingengt und durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei mit einem Petrolether (40 – 60)/Dichlormethan/tert-Butylmethylether-Gradienten eluiert wurde, um die Titelverbindung (D18) (1,2 g, 37 %) als einen schmutzig-weißen Schaum bereitzustellen. δ H (CDCl₃)/ppm 1,50 (9H, s), 3,12 – 3,20 (4H, m), 3,63 – 3,69 (4H, m), 6,48 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 3,0, 2,5 Hz), 7,21 – 7,29 (2H, m), 8,36 (1H, br s). MS: m/z (M-H)⁻ 378.

Beschreibung 19

4-(7-Brom-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D19)

[0066] Zu einer gerührten Lösung von Natriumhydrid (67 mg, 60%ige Suspension in Öl) in trockenem THF (8 ml) wurde tropfenweise 4-(7-Brom-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D18) (0,32 g, 0,84 mmol), gefolgt von 3-Chlorbenzolsulfonylchlorid (0,24 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde 25 min mit Ultraschall behandelt, gefolgt von der Zugabe von trockenem DMF (5 ml), Natriumhydrid (34 mg, 60%ige Suspension in Öl) und 3-Chlorbenzolsulfonylchlorid (0,12 ml). Nach 5 h wurden mehr Natriumhydrid (67 mg, 60%ige Suspension in Öl) und 3-Chlorbenzolsulfonylchlorid (0,24 ml) zugegeben. Nach weiteren 15 h wurde das Gemisch mit tert-Butylmethylether und wässrigem Natriumbicarbonat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, unter Vakuum eingeeengt und durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei mit einem Petrolether (40 – 60)/Dichlormethan/tert-Butylmethylether-Gradienten eluiert wurde, um die Titelverbindung (D19) (0,14 g) als einen leicht violetten Film bereitzustellen. δ H (CDCl₃)/ppm 1,49 (9H, s), 3,02 – 3,09 (4H, m), 3,62 – 3,69 (4H, m), 6,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,42 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,56 (1H, dt, J = 7,2, 1,1 Hz), 7,69 (1H, dt, J = 6,7, 0,7 Hz), 7,79 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 3,8 Hz).

Beschreibung 20

4-[7-Cyano-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D20)

[0067] Ein Gemisch von 4-[7-Brom-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D19) (0,13 g, 0,23 mmol), Kupfer(I)cyanid (42 mg) und trockenem DMF (3 ml) wurde unter Rückfluss 4 h erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile wurden dann unter Vakuum verdampft und zu dem Rückstand wurden Wasser und gesättigtes wässriges Ammoniak zugegeben. Das so erhaltene Gemisch wurde mit Ethylacetat und tert-Butylmethylether (2 : 1) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, unter Vakuum eingeeengt und durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei mit einem Gemisch von Petrolether (40 – 60), Dichlormethan und tert-Butylmethylether eluiert wurde, um die Titelverbindung (D20) (0,063 g) als ein farbloses Öl bereitzustellen. δ H (CDCl₃)/ppm 1,49 (9H, s), 3,18 – 3,24 (4H, m), 3,63 – 3,68 (4H, m), 6,74 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,77 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,49 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,56 – 7,61 (2H, m), 7,79 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,92 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 8,0, 1,1 Hz). MS: m/z (M-CO₂-C₄H₈+H)⁺ 401.

Beschreibung 21

Nonafluorbutan-1-sulfonsäure-[5-chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]ester (D21)

[0068] 1,5,6,7-Tetrahydro-4H-indol-4-on (7,6 g, 56 mmol) wurde zu einer Suspension von Natriumhydrid (60 % in Mineralöl, 2,5 g, 62 mmol) in trockenem DMF (150 ml) unter Kühlen auf einem Eisbad zugegeben. Diese Suspension wurde 20 Minuten gerührt, bevor 3-Chlorbenzolsulfonylchlorid (13 g, 62 mmol) zugegeben wurde. Das Reaktionsgemisch wurde bei Umgebungstemperatur unter Argon für 16 h gerührt. Tert-Butylmethylether und Diethylether (ca. 1 : 1, 500 ml) wurden zu dem Reaktionsgemisch zugegeben, das dann zweimal mit Wasser gewaschen wurde. Die wässrige Schicht wurde mit Diethylether extrahiert und die vereinigten Etherextrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft, um einen beigen Feststoff zu ergeben: 1-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-indol-4-on (16,9 g); δ H (CDCl₃)/ppm 2,13 (2H, m), 2,45 (2H, m), 2,99 (2H, m), 6,66 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,24 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,53 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,86 (1H, s).

[0069] Dieses Material (16,9 g, 55 mmol) wurde wie beschrieben [Heterocycles 1985, 23 (1), 169] durch Erhitzen mit Kupfer(II)chlorid (36,5 g, 273 mmol) in 50%iger wässriger Essigsäure (700 ml) für 2 h verarbeitet. Zusätzliches Kupfer(II)chlorid (36,5 g) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde weitere 16 h erhitzt. Nach dem Kühlen wurde das Gemisch in Wasser und DCM gegossen, die wässrige Schicht wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten DCM-Extrakte wurden mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat, Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft, um ein braunes Öl zu ergeben, das durch Säulenchromatographie gereinigt wurde, um das gewünschte 5,5-Dichlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-indol-4-on zu ergeben. Dieses Material (10,4 g, 28 mmol) wurde in DMF (600 ml) gelöst. Lithiumchlorid (1,22 g, 29 mmol) und Lithiumcarbonat (2,13 g, 29 mmol) wurden zugegeben und das Gemisch wurde auf 150 °C 1 h erhitzt, dann unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in gesättigtes wässriges Ammoniumchlorid (800 ml) gegossen und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten DCM-Schichten wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Die Reinigung durch Säulenchromatographie er-

gab das gewünschte Produkt 5-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-ol. Dieses Material (4,2 g, 12 mmol) wurde in THF (60 ml) gelöst und Nonafluorbutyl-1-sulfonylfluorid (4,5 g, 15 mmol) wurde zugegeben. Natriumhydrid (60 % in Mineralöl, 0,50 g, 13 mmol) wurde portionsweise zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde unter Argon 64 h gerührt. Ether (150 ml) und Wasser (150 ml) wurden zugegeben, die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht wurde mit Ether extrahiert. Die vereinigten Ether-Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft, um ein braunes Öl zu ergeben. Dies wurde unter Verwendung von Säulenchromatographie gereinigt, um die Titelverbindung (D21) (2,78 g) als einen weißen Feststoff zu ergeben; δH (CDCl_3)/ppm 6,81 (1H, dd, $J = 3,8, 0,6$ Hz), 7,45 (2H, m), 7,57 (1H, ddd, $J = 1,1, 2,0, 7,9$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 7,76 (1H, ddd, $J = 1,1, 1,8, 7,9$ Hz), 7,88 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,97 (1H, dd, $J = 0,8$ Hz, 8,8 Hz).

Beschreibung 22

4-(1-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-5-cyano-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D22)

[0070] Zu einer gerührten Lösung von 4-[1-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D12) (350 mg, 0,74 mmol) in Acetonitril (6 ml) bei 0 °C wurde tropfenweise eine Lösung von Chlorsulfonylisocyanat (65 μl , 0,74 mmol) in Acetonitril (1 ml) zugegeben. Nach dem Rühren für 1 h bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von Triethylamin (0,11 ml, 0,74 mmol) in Acetonitril (1 ml) tropfenweise zugegeben und man ließ das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur aufwärmen. Das Gemisch wurde dann unter Vakuum eingeeengt und in Chloroform gelöst. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und unter Vakuum eingedampft. Die Reinigung durch Säulenchromatographie stellte die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (85 mg) bereit; δH (CDCl_3)/ppm 1,49 (9H, s), 3,43 (4H, t, $J = 5,1$ Hz), 3,63 (4H, t, $J = 5,1$ Hz), 6,83 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 7,44 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,56 (1H, ddd, $J = 8,1, 2,0, 1,0$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,77 (1H, ddd, $J = 7,8, 1,8, 1,0$ Hz), 7,85 (1H, t, $J = 1,8$ Hz); MS: m/z ($\text{M}-\text{CO}_2-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}$)⁺ 401.

Beschreibung 23

4-[1-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-2-methyl-1H-indol-4-yl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D23)

[0071] Eine Lösung von 4-[1-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D12) (500 mg, 1,10 mmol) in THF (10 ml) wurde auf -78 °C gekühlt, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe einer Lösung von *t*-BuLi in Hexan (0,74 ml, 1,3 mmol). Man ließ das so erhaltene Gemisch bei dieser Temperatur für 40 min rühren, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe von Iodmethan (0,70 ml, 11 mmol) in THF (5 ml). Man ließ das Reaktionsgemisch dann unter Rühren stehen und über Nacht auf Raumtemperatur aufwärmen. Wasser wurde vorsichtig zugegeben und das Gemisch wurde mit Diethylether extrahiert. Die Extrakte wurden unter Vakuum getrocknet und eingeeengt, gefolgt von der Reinigung durch präparative HPLC (Details siehe E2 – E73), um die Titelverbindung als eine klare Paste (20 mg) bereitzustellen; δH (CDCl_3)/ppm 1,49 (9H, s), 2,60 (3H, s), 3,14 (4H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,67 (4H, t, $J = 4,8$ Hz), 6,74 – 6,77 (2H, m), 7,17 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,23 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,62 – 7,65 (2H, m); MS: m/z ($\text{M}-\text{CO}_2-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}$)⁺ 390.

Beschreibung 24

4-Amino-6-chlor-1H-indol (D24)

[0072] 4-Chlor-2,6-dinitrotoluol (3,7 g, 17 mmol) (Herstellung siehe Helv. Chim. Acta 1936, 19, 438) wurde 6 h auf 110 °C mit *N,N*-Dimethylformamidmethylacetal (6,8 ml) in DMF (20 ml) in einem Kolben erhitzt, der mit einem Rückflusskondensator ausgestattet war. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter Vakuum verdampft, der Rückstand wurde in Toluol gelöst und die flüchtigen Bestandteile wieder unter Vakuum verdampft, um einen tiefroten Feststoff (4,6 g) zu erhalten. Ein Teil dieses Materials (3,0 g) wurde in Essigsäure gelöst. Titantrichloridlösung (14,5 – 15,5 % in 10%iger wässriger Salzsäure, 141 ml) wurde unter Rühren zugegeben. Nach 7 min wurde das Gemisch unter Rühren auf Eis gegossen. Natriumhydroxid (40%ig, wässrig, 120 ml) wurde, gefolgt von konzentriertem wässrigem Ammoniak (120 ml), vorsichtig unter Kühlen in einem Eisbad zugegeben. Isopropanol und DCM (1 : 3) wurden zugegeben, und die so erhaltene dunkelblaue Aufschlämmung wurde filtriert und die verbleibenden Feststoffe wurden mit 10 % Isopropanol in DCM gut gewaschen. Die vereinigten Filtrate und Waschungen wurden unter Vakuum eingeeengt, um die Titelverbindung (D24) (1,6 g, 9,6 mmol) als ein braunes Öl zu ergeben. δH (CD_3OD)/ppm 6,22 (1H, d, $J = 1,7$ Hz); 6,37 (1H, dd, $J = 3,3, 0,9$ Hz), 6,66 (1H, dd, $J = 1,7, 0,9$ Hz), 6,97 (1H, d, $J = 3,3$ Hz); MS: m/z ($\text{M}-\text{H}$)⁻ 165.

Beschreibung 25

4-(6-Chlor-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D25)

[0073] 4-Amino-6-chlor-1H-indol (D24) (2,1 g) wurde in rohes 6-Chlor-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-indol unter Verwendung des Verfahrens aus D1 überführt. Das so erhaltene schwarze Öl (5,3 g) wurde ohne Reinigung zu rohem 6-Chlor-4-piperazin-1-yl-1H-indol nach dem für E1 gegebenen Verfahren umgewandelt. Das Produkt aus dieser Umsetzung wurde ohne Reinigung in 1,4-Dioxan (45 ml) gelöst. Gesättigte wässrige Natriumbicarbonatlösung (23 ml) und Di-tert-butylidicarbonat (5,5 g) wurden zugegeben. Nach kräftigem Rühren für 3 h wurde das Gemisch mit Salzlösung und tert-Butylmethylether extrahiert. Die organische Schicht wurde gesammelt, eingeengt und mit MeOH (30 ml) und 40%igem wässrigem Natriumhydroxid (10 ml) 2 h behandelt. Dieses Gemisch wurde mit Wasser (200 ml) und tert-Butylmethylether extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, unter Vakuum eingeengt und einer Säulenchromatographie auf Kieselgel unterzogen, wobei mit einem tert-Butylmethylether in einem Dichlormethan-Gradienten eluiert wurde, um die Titelverbindung (D25) (1,4 g) als einen schmutzig-weißen Schaum bereitzustellen. MS: m/z (M-H)⁻ 334.

Beschreibung 26

4-[6-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D26)

[0074] 4-(6-Chlor-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D25) wurde in ein Sulfonamid wie für E75 – E78 beschrieben überführt. Säulenchromatographie über Kieselgel, wobei mit einem Dichlormethan/tert-Butylmethylether-Gradienten eluiert wurde, stellte die Titelverbindung (D26) als ein farbloses Öl bereit. δ H (CDCl₃)/ppm 1,48 (9H, s), 3,05 – 3,22 (4H, m), 3,57 – 3,63 (4H, m), 6,66 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,70 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,41 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,49 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,53 (1H, ddd, J = 8,0, 1,8, 0,9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,76 (1H, dt, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,84 (1H, t, J = 1,8 Hz).

Beschreibung 27

4-Chlor-2-trifluormethoxybenzolsulfonylchlorid (D27)

[0075] Die Titelverbindung (D27) (gelbes Öl, 0,74 g) wurde aus 4-Chlor-2-trifluormethoxyanilin (0,82 g) durch das in Beschreibung 10 beschriebene Verfahren hergestellt: δ H (CDCl₃)/ppm 7,46 – 7,54 (2H, m), 8,05 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Beschreibung 28

4-Brom-2-cyanobenzolsulfonylchlorid (D28)

[0076] Die Titelverbindung (D28) (pfirsichfarbenes Pulver, 0,74 g) wurde aus 4-Brom-2-cyanoanilin (0,97 g) durch das in Beschreibung 10 beschriebene Verfahren hergestellt: δ H (CDCl₃)/ppm 8,00 (1H, dd, J = 8,6, 1,9 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Beschreibung 29

Gemisch aus 4-(5-Methoxy-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester und 4-(7-Methoxy-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (ca. 1 : 1) (D29)

[0077] 4-Amino-5-methoxy-1H-indol wurde durch Erhitzen eines Gemischs von 5-Methoxy-1-(toluol-4-sulfonyl)-1H-indol-4-ylamin (0,5 g, 1,6 mmol) und wässrigem Natriumhydroxid (5 ml, 2 N) in Methanol (10 ml) auf Rückflusstemperatur hergestellt. Nach 24 h ließ man das Gemisch auf Raumtemperatur abkühlen und engte unter Vakuum ein. Dieses Material (1,0 g) wurde in das Gemisch der Titelverbindungen (D29) (0,16 g, braunes Öl) unter Verwendung des Verfahrens aus D25 umgewandelt. MS: m/z (M-H)⁻ 330.

Beschreibung 30

4-[5-Methoxy-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D30)

[0078] Ein Gemisch aus 4-(5-Methoxy-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester und 4-(7-Methoxy-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (ca. 1 : 1) (D29) wurde in die jeweiligen Sulfonamide

wie für E75 – E78 beschrieben umgewandelt. Säulenchromatographie über Kieselgel, wobei mit einem Gradienten aus tert-Butylmethylether in Dichlormethan und Petrolether (40 – 60) eluiert wurde, stellte die Titelverbindung (D30) (0,066 g) als ein hellbraunes Öl bereit. MS: m/z (M-CO₂-C₄H₈+H)⁺ 406.

Beschreibung 31

4-[7-Methoxy-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D31)

[0079] Aus der chromatographischen Reinigung von D30 wurde die Titelverbindung (D31) (0,031 g) als ein hellbraunes Öl isoliert (wobei nach D30 eluiert worden war). MS: m/z (M-CO₂-C₄H₈+H)⁺ 406.

Beschreibung 32

Nonafluorbutan-1-sulfonsäure-(1-tert-butyloxycarbonyl-1H-indol-4-yl)ester (D32)

[0080] 1H-Indol-4-ol(5,0 g) wurde in THF (150 ml) gelöst und Nonafluorbutyl-1-sulfonylfluorid (13 g) wurde zugegeben. Unter Kühlung auf einem Eisbad wurde Natriumhydrid (60 % in Mineralöl, 1,5 g) portionsweise zugegeben. Man ließ das Gemisch über 3 h auf Raumtemperatur aufwärmen. Wasser wurde zugegeben und das Gemisch wurde zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft, um ein grünes Öl zu ergeben. Dieses wurde unter Verwendung von Säulenchromatographie (Ethylacetat in Hexan-Gradient) gereinigt, um Nonafluorbutan-1-sulfonsäure-(1H-indol-4-yl)ester (10 g) zu ergeben. Dieses Material (4,8 g) wurde in DCM (20 ml) gelöst und Di-tert-butylidicarbonat (4,2 g) wurde, gefolgt von 4-(Dimethylamino)pyridin in Portionen (1,9 g), zugegeben. Nach 1 h wurde das Gemisch mit wässriger HCl (0,5 M) und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingeeengt, um die Titelverbindung (D32) (6,2 g) als einen weißen Feststoff zu ergeben. δH (CDCl₃)/ppm 1,68 (9H, s), 6,68 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,33 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,67 (1H, d, J = 3,8 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Beschreibung 33

4-(1-tert-Butyloxycarbonyl-1H-indol-4-yl)-[1,4]diazepan-1-carbonsäure-tert-butylester (D33)

[0081] Die Titelverbindung (D33) (0,79 g, gelbes Öl) wurde aus Nonafluorbutan-1-sulfonsäure-(1-tert-butyloxycarbonyl-1H-indol-4-yl)ester (D32) wie für E160 beschrieben hergestellt; δH (CDCl₃)/ppm 1,44 und 1,47 (9H, 2s), 1,65 (9H, s), 1,93 – 2,11 (2H, m), 3,40 – 3,73 (8H, m), 6,62 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,17 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,51 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Beschreibung 34

4-(1H-Indol-4-yl)-[1,4]diazepan-1-carbonsäure-tert-butylester (D34)

[0082] 4-(1-tert-Butyloxycarbonyl-1H-indol-4-yl)-[1,4]diazepan-1-carbonsäure-tert-butylester (D33) (0,75 g) wurde mit Methanol (10 ml) und Natriummethoxid in Methanol (0,5 M, 11 ml) unter Rückfluss für 4 h erhitzt und man ließ das Gemisch über 10 h auf 25 °C abkühlen. Das Gemisch wurde unter Vakuum eingeeengt, in DCM gelöst und mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und unter Vakuum eingeeengt, um die Titelverbindung (D34) (0,56 g) als ein graues Gummi bereitzustellen; δH (CDCl₃)/ppm 1,44 und 1,47 (9H, 2s), 1,97 – 2,15 (2H, m), 3,43 – 3,75 (8H, m), 6,52 (1H, dd, J = 7,6, 0,6 Hz), 6,59 (1H, br s), 6,95 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,05 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,08 – 7,14 (1H, m), 8,13 (1H, br s).

Beschreibung 35

4-[1-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]-[1,4]diazepan-1-carbonsäure-tert-butylester (D35)

[0083] 4-(1H-Indol-4-yl)-[1,4]diazepan-1-carbonsäure-tert-butylester (D34) wurde in das Sulfonamid wie für E75 – E78 beschrieben umgewandelt. Säulenchromatographie über Kieselgel, wobei mit einem Dichlormethan/Hexan-Gradienten eluiert wurde, stellte die Titelverbindung (D35) (0,42 g) als ein gelbes Öl bereit. δH (CDCl₃)/ppm 1,39 und 1,45 (9H, 2s), 1,92 – 2,08 (2H, m), 3,38 – 3,68 (8H, m), 6,68 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,75 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,18 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,45 – 7,54 (3H, m), 7,75 (1H, dt, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,85 (1H, t, 1,9 Hz).

Beschreibung 36

4-(1-Triisopropylsilyl-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D36)

[0084] Zu einer Suspension von Natriumhydrid (60 %, 73 mg, 1,83 mmol) in THF (5 ml) wurde eine Lösung von 4-(1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester [siehe zur Herstellung WO 99/67237 (1999)] (0,5 g, 1,6 mmol) in THF (5 ml) bei 0 °C langsam zugegeben. Nach dem Rühren für 20 min wurde Triisopropylsilylchlorid (39 µl, 1,83 mmol) tropfenweise zugegeben und man ließ das Gemisch bei Raumtemperatur 4 h rühren. Diethylether (50 ml) wurde dann zugegeben und die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Säulenchromatographie (DCM) stellte die Titelverbindung (D36) als ein klares Öl (0,73 g) bereit. δH (CDCl₃)/ppm 1,14 (18H, d, J = 7,5 Hz), 1,50 (9H, s), 1,69 (3H, m), 3,18 (4H, t, J = 5,1 Hz), 3,66 (4H, t, J = 5,0 Hz), 6,57 – 6,62 (2H, m), 7,06 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,19 – 7,23 (2H, m).

Beschreibung 37

4-(3-Dimethylaminomethyl-1-triisopropylsilyl-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D37)

[0085] Ein Gemisch von 4-(1-Triisopropylsilyl-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D36) (0,70 g, 1,53 g) und Eschenmoser-Salz (0,28 g, 1,53 mmol) in Acetonitril (20 ml) wurde bei Umgebungstemperatur 24 h gerührt. Nach der Zugabe von DCM (50 ml) wurde das Gemisch mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung, Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (0 – 10 % Methanol/DCM) ergab die gewünschte Verbindung (D37) als eine orangefarbene Paste (0,62 g). δH (CDCl₃)/ppm 1,13 (18H, d, J = 7,5 Hz), 1,50 (9H, s), 1,70 (3H, m), 2,31 (6H, s), 3,01 (4H, br s), 3,64 (4H, br s), 3,95 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,04 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,18 (1H, s), 7,25 (1H, d, J = 7,9 Hz).

Beschreibung 38

4-(3-Methyl-1-triisopropylsilyl-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D38)

[0086] Zu einer Lösung von 4-(3-Dimethylaminomethyl-1-triisopropylsilyl-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D37) (0,50 g, 0,97 mmol) in Ethanol (20 ml) wurden 10 % Pd auf Kohle (0,10 g) zugegeben und man ließ das Gemisch unter Rühren unter einer Atmosphäre aus Wasserstoffgas stehen. Nach 4 Tagen wurde das Gemisch durch Celite filtriert, das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und das rohe Material auf Kieselgel (DCM) gereinigt, um die Titelverbindung (D38) als ein gelbes Öl (0,23) zu ergeben. δH (CDCl₃)/ppm 1,10 (18H, d, J = 7,5 Hz), 1,49 (9H, s), 1,66 (3H, m), 2,53 (3H, s), 3,02 (4H, br s), 3,63 (4H, br s), 6,69 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,92 (1H, s), 7,01 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 7,9 Hz).

Beschreibung 39

4-(3-Methyl-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D39)

[0087] 4-(3-Methyl-1-triisopropylsilyl-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D38) (0,20 g, 0,21 mmol) wurde mit tetra-n-Butylammoniumfluorid (0,16 g, 0,25 mmol) in THF (10 ml) vereinigt und das so erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur 8 h gerührt. Diethylether (50 ml) wurde zugegeben und die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Säulenchromatographie (DCM) stellte die Titelverbindung (D39) als eine klare Paste (90 mg) bereit. δH (CDCl₃)/ppm 1,50 (9H, s), 2,53 (3H, s), 3,03 (4H, br s), 3,63 (4H, br s), 6,68 (1H, m), 6,90 (1H, s), 7,07 (2H, m), 7,95 (1H, br s).

Beschreibung 40

4-[1-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-3-methyl-1H-indol-4-yl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D40)

[0088] Zu einer Suspension von Kalium-tert-butoxid (43 mg, 0,38 mmol) in THF (2 ml) wurde tropfenweise eine Lösung von 4-(3-Methyl-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D39) (80 mg, 0,25 mmol) in THF (2 ml) zugegeben. Nach dem Rühren für 20 min bei Raumtemperatur wurde eine THF-Lösung (1 ml) von 3-Chlorbenzolsulfonylchlorid (80 mg, 0,38 mmol) zugegeben und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 24 h gerührt. Diethylether (20 ml) wurde zugegeben und die organische Phase wurde mit Wasser gewa-

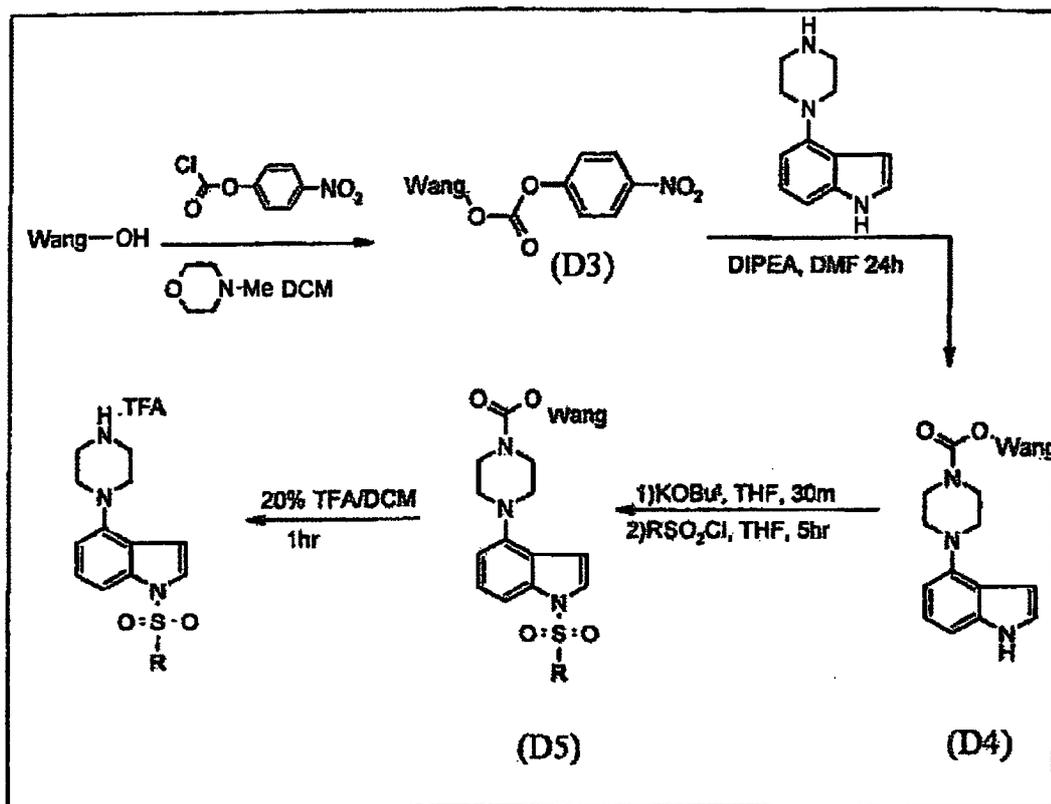
schen, getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Die Reinigung auf Kieselgel (DCM) führte zu der gewünschten Verbindung (D40) als eine klare Paste (48 mg). δH (CDCl_3)/ppm 1,48 (9H, s), 2,47 (3H, s), 2,92 (4H, br s), 3,60 (4H, br s), 6,88 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,23 (2H, m), 7,36 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,72 (2H, m), 7,84 (1H, s).

Beispiel 1

1-(5-Chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indoloxalat (E1)

[0089] Zu einer Lösung von 4-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-1-(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiophen-2-sulfonyl)-1H-indol (D2) (93 mg, 0,17 mmol) in trockenem 1,2-Dichlorethan (5 ml) wurden N,N-Diisopropylethylamin (0,16 ml, 0,9 mmol) und 1-Chlorethylchlorformiat (0,09 ml, 0,9 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde bei 80 °C unter Argon 50 Minuten gerührt und dann unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde wieder in Methanol (10 ml) gelöst und die Lösung wurde unter Argon 1,3 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach dem Einengen des Gemischs unter Vakuum wurde der Rückstand wieder in DCM (15 ml) gelöst und die Lösung wurde mit 10%iger Kaliumcarbonatlösung (15 ml), dann Wasser (2×15 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4) und unter Vakuum zu einem Rückstand eingeeengt, der durch Säulenchromatographie auf Kieselgel gereinigt wurde, wobei mit einem Methanol/DCM-Gradienten eluiert wurde, um die freie Base (55 mg) der Titelverbindung (E1) bereitzustellen. Die Behandlung einer Lösung der freien Base (55 mg) in DCM (1 ml) mit einer Lösung von Oxalsäure (1,5 Äquivalente) in Methanol/Diethylether ergab das entsprechende Oxalatsalz (E1) (63 mg, 69 %), δH (CD_3OD)/ppm 2,64 (3H, s), 3,29 – 3,45 (8H, m), 6,85 – 6,89 (2H, m), 7,28 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 2,0, 8,7$ Hz), 7,71 – 7,74 (2H, m), 7,83 – 7,92 (2H, m); MH^+ 446/448.

Referenz-Reaktionsschema



Allgemeines Verfahren zur Herstellung von 1-Sulfonylindolen durch Abspaltung von dem Harz

[0090] Jedes Harz-gebundene 1-Sulfonylindol aus Beschreibung 5 (mutmaßlich 0,14 mmol) wurde mit DCM/Trifluoressigsäure (4 : 1, 1 ml) behandelt und für 1 Stunde gerührt. Die einzelnen Harzsuspensionen wurden dann in Fläschchen filtriert und mit DCM (1 ml) gewaschen. Die Filtrate und Waschungen für jedes Harz wurden vereinigt und unter Vakuum eingedampft, um 1-Sulfonylindole als Trifluoressigsäuresalze zu ergeben. Falls erforderlich, wurde eine weitere Reinigung auf einem Biotage Flex präparativen HPLC (25 cm \times 21,2 mm \times 12 μl , Umkehrphase eluiert mit Acetonitril/1% Trifluoressigsäure in Wasser) durchgeführt.

Beispiel 74

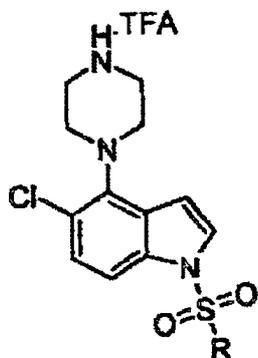
5-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indoltrifluoressigsäuresalz (E74)

[0091] Ein Gemisch aus Trifluoressigsäure/DCM (5 ml, 10 %-Vol./Vol.) wurde zu 4-[5-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D7) (40 mg, 78 μ mol) zugegeben und das so erhaltene Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden gerührt, bevor es unter Vakuum eingedunstet wurde, um die Titelverbindung (E 74) (40 mg, 100 %) bereitzustellen, δ H (DMSO- d_6)/ppm 3,24 (4H, br s), 3,46 (4H, br s), 7,03 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,76 – 7,85 (2H, m), 7,97 – 8,00 (2H, m), 8,12 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,95 (2H, br s). MS: m/z (MH⁺) 409/411.

Beispiele 75 – 78

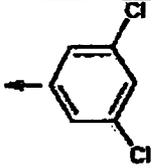
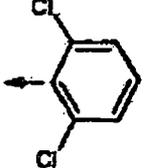
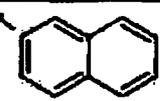
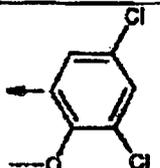
Allgemeines Verfahren zur Herstellung von 1-Arylsulfonyl-4-piperazin-1-yl-5-chlor-1H-indolen

[0092] Die Titelverbindungen E75 – E78 (Tabelle 2) wurden aus 4-(5-Chlor-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D6) hergestellt und das entsprechende Arylsulfonylchlorid gemäß dem in Beschreibung 7 verwendeten Verfahren. Darauf folgte die Entschützung, wie in Beispiel 74 beschrieben. Die Verbindungen wurden durch LC/MS (Tabelle 2) charakterisiert.



(E75-E78)

Tabelle 2

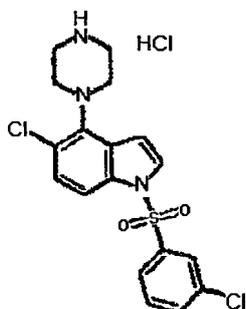
Beispiel	R	MH ⁺
5-Chlor-1-(3,5-dichlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indoltrifluoressigsäuresalz (E75)		443/445
5-Chlor-1-(2,6-dichlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indoltrifluoressigsäuresalz (E76)		443/445
5-Chlor-1-(naphthalin-2-sulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indoltrifluoressigsäuresalz (E77)		425/427
5-Chlor-1-(3,5-dichlor-2-methoxybenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indoltrifluoressigsäuresalz (E78)		473/475

Allgemeines Verfahren zur Herstellung von 1-Arylsulfonyl-4-piperazin-1-yl-1H-indolen über die N-Boc-Entschützung

[0093] Zu einer Lösung von 4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (0,1 g, 0,33 mmol) (zur Synthese siehe: WO 99/67237 (1999)) in THF (1 ml) wurde eine 1 M Lösung von Kalium-tert-butoxid in THF (0,4 ml, 0,4 mmol) zugegeben und die Lösung wurde bei Raumtemperatur 10 Minuten gerührt. Eine Lösung des entsprechenden Arylsulfonylchlorids (0,66 mmol) in THF (1 ml) wurde dann zugegeben und nach 5 Stunden bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit DCM (7 ml) verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 × 7 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, eingeeengt und der so erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei mit einem Gradienten aus Ethylacetat/Hexan eluiert wurde, um die entsprechenden, Boc-geschützten 1-Arylsulfonyl-4-piperazin-1-yl-1H-indole als Zwischenprodukte zu ergeben. Diese Materialien wurden durch das in Beispiel 74 beschriebene Verfahren entschützt, um die Titelverbindungen bereitzustellen.

Beispiel 132

5-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E132)



[0094] 4-[5-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D13) (17,2 g, 33,7 mmol) wurde in 1,4 Dioxan (180 ml) gelöst und mit einer wässrigen Lösung aus Salzsäure (4 M, 180 ml) behandelt. Das trübe Gemisch wurde auf 70 °C aufgewärmt und zwei Stunden gerührt, dann gekühlt und eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde zuerst aus Isopropanol, dann aus Methanol-Wasser umkristalli-

siert, um die Titelverbindung (E132) als einen weißen kristallinen Feststoff (10,5 g, 23,5 mmol, 70 %) bereit zu stellen: δ H (DCDI₃)/ppm 3,4 (4H, br s), 3,6 (4H, br s), 4,8 (2H, br s), 6,9 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,52 (1H, t, J = 4,0 Hz), 7,65 – 7,76 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,96 (1H, t, J = 1,8 Hz); Smp. (Zers.) 240 – 241 °C (Methanol-Wasser) (kristalline Erscheinung verändert sich bei ca. 119 °C); Wasser (Karl Fischer) 2,7 %-Gew./Gew.; Analyse ionisches Chlorid: gefunden 7,7 %-Gew./Gew. (theoretisch auf 2,7 %-Gew./Gew. Wasser bezogen 7,7 %).

Beispiele 135 – 150

Allgemeines Verfahren zur Herstellung von 1-Arylsulfonyl-5-chlor-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochloriden

[0095] Die Titelverbindungen E135 – E150 (Tabelle 5) wurden aus 4-(5-Chlor-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D14) und den entsprechenden Arylsulfonylchloriden gemäß dem in Beschreibung 7 verwendeten Verfahren hergestellt, gefolgt von der Entschützung unter Verwendung von 20 % TFA in DCM für 1 h. Das Eindampfen unter Vakuum, die Behandlung mit überschüssiger HCl in Diethylether (1M) in Gegenwart von Methanol und Eindampfen unter Vakuum ergab die Titelverbindungen, die durch LC/MS (Tabelle 5) charakterisiert wurden.

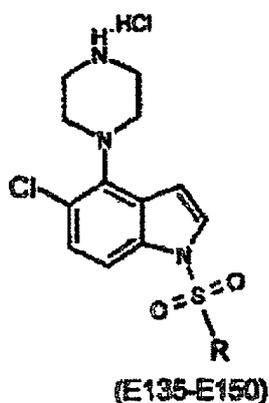
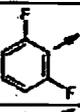
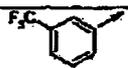
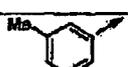
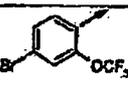
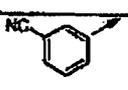
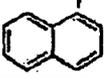
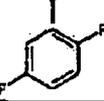
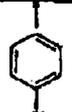
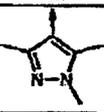
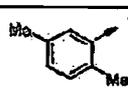


Tabelle 5

Beispiel	R	MH ⁺
1-(Benzolsulfonyl)-5-chlor-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E135)		376
5-Chlor-1-(2,6-difluorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E136)		412
1-(2-Brombenzolsulfonyl)-5-chlor-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E137)		456
5-Chlor-1-(2-chlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E138)		410
5-Chlor-1-(3-trifluormethylbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E139)		444
5-Chlor-1-(3-methylbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E140)		390
1-(3-Brombenzolsulfonyl)-5-chlor-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E141)		455
1-(4-Brom-2-trifluormethoxybenzolsulfonyl)-5-chlor-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E142)		539
5-Chlor-1-(3-cyanobenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E143)		401

5-Chlor-1-(1-naphthalinsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E144)		426
5-Chlor-1-(2,5-difluorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E145)		412
5-Chlor-1-(4-fluorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E146)		394
5-Chlor-1-(4-chlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E147)		410
5-Chlor-1-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-sulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E148)		408
5-Chlor-1-(pyridin-2-sulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E149) ^[a]		377
5-Chlor-1-(2,5-dimethylbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E150)		404

[a] Aus 2-Pyridylsulfonylchlorid [J. Org. Chem. 1989, 54 (2), 392.]

Beispiel 151

3-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E151)

[0096] Die Titelverbindung (E151) wurde nach der Entschützung von D16 und der Hydrochlorid-Salzbildung wie für E135 – E150 beschrieben als ein weißer Feststoff erhalten. δ H (CD₃OD)/ppm 3,24 – 3,32 (4H, m), 3,42 – 3,48 (4H, m), 7,04 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,41 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,56 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 7,1, 0,9 Hz), 7,82 – 7,88 (2H, m), 7,92 (1H, dd, J = 8,0, 1,0 Hz), 8,07 (1H, s). MS: m/z (M+H)⁺ 410.

Beispiel 152

7-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E152)

[0097] Die Titelverbindung (E152) wurde als ein weißer Feststoff nach der Entschützung von D17 und der Hydrochlorid-Salzbildung wie für E135 – E150 beschrieben erhalten. δ H (CD₃OD)/ppm 3,28 – 3,36 (4H, m), 3,43 – 3,48 (4H, m), 6,87 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,96 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,56 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,70 (1H, ddd, J = 8,1, 2,0, 1,0 Hz), 7,76 (1H, ddd, J = 7,8, 1,8, 1,0 Hz), 7,83 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,95 (1H, d, J = 3,8 Hz). MS: m/z (M+H)⁺ 410.

Beispiel 153

7-Chlor-1-(3,5-dichlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E153)

[0098] 4-(7-Chlor-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D15, ca. 90 % Reinheit) (200 mg, 0,6 mmol) wurde in DMF (5 ml) gelöst und 3,5-Dichlorbenzolsulfonylchlorid (147 mg, 0,6 mmol) wurde zugegeben. Natriumhydrid (60 % in Mineralöl, 72 mg, 1,8 mmol) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde unter Argon 16 h gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser gequenchet und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der rohe Rückstand wurde unter Verwendung von Säulenchromatographie gereinigt, um das N-tert-butyloxycarbonyl-geschützte Zwischenprodukt zu ergeben. Dieses Material wurde mit 20 % Trifluoressigsäure in DCM 1 h behandelt. Das Verdampfen unter Vakuum, die Behandlung mit 1 M HCl in Diethylether und das Verdampfen unter Vakuum ergab die Titelverbindung (E153) als einen farblosen Feststoff (85 mg), δ H (CD₃OD)/ppm 3,29 (8H, br s), 6,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,09 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,99 (3H, m), 8,09 (1H, m), 9,36 (2H, br s).

Beispiele 154 – 155

Allgemeines Verfahren zur Herstellung von 1-Arylsulfonyl-7-chlor-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochloriden

[0099] Die Titelverbindungen E154 – E155 (Tabelle 6) wurden aus 4-(7-Chlor-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D14) und den entsprechenden Arylsulfonylchloriden hergestellt und gemäß dem für E153 verwendeten Verfahren in die Salzsäuresalze umgewandelt, um die Titelverbindungen (E154 – E155) zu ergeben, die durch LC/MS charakterisiert wurden (Tabelle 5). E155 erforderte die Reinigung durch präparative HPLC (Details siehe E2 – E73), gefolgt von der Behandlung mit Chlorwasserstoff (1 M Lösung in Diethylether, 2 ml).

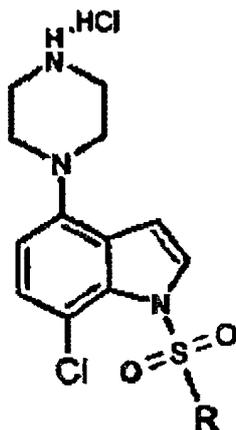
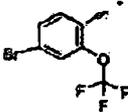


Tabelle 6

Beispiel	R	MH ⁺
1-Benzolsulfonyl-7-chlor-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E154)		376
1-(4-Brom-2-trifluormethoxybenzolsulfonyl)-7-chlor-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E155)		539

Beispiel 156

7-Brom-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E156)

[0100] Man ließ 4-(7-Brom-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D18) (0,063 g) mit Salzsäure (4 M in 1,4-Dioxan, 2 ml) 4 h reagieren. Die flüchtigen Stoffe wurden verdampft und der Rückstand durch präparative HPLC (Details siehe E2 – E73) gereinigt, gefolgt von der Behandlung mit Chlorwasserstoff (1 M Lösung in Diethylether, 1 ml) in Gegenwart von Methanol (2 ml) und Eindampfen, um die Titelverbindung (E156) (0,019 g) als einen farblosen Feststoff zu ergeben. δH (CD_3OD)/ppm 3,30 – 3,37 (4H, m), 3,43 – 3,50 (4H, m), 6,83 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,98 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,68 – 7,73 (1H, m), 7,73 – 7,80 (1H, m), 7,83 (1H, t, J = 1,9 Hz), 7,97 (1H, d, J = 3,9 Hz). MS: m/z (M+H)⁺ 454.

Beispiel 157

7-Cyano-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E157)

[0101] Die Titelverbindung (E157) wurde als ein weißer Feststoff nach der Entschützung von 4-[7-Cyano-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D20) und der Hydrochlorid-Salzbildung wie für E156 beschrieben erhalten. δH (CD_3OD)/ppm 3,45 – 3,49 (4H, m), 3,49 – 3,54 (4H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,02 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,58 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,72 (1H, ddd, J = 8,1, 2,0, 1,0 Hz), 7,93 (1H, ddd, J = 8,1, 2,0, 1,0 Hz), 7,96 (1H, d, J = 3,8 Hz), 8,05 (1H, t, J = 1,8 Hz). MS: m/z (M+H)⁺ 401/403.

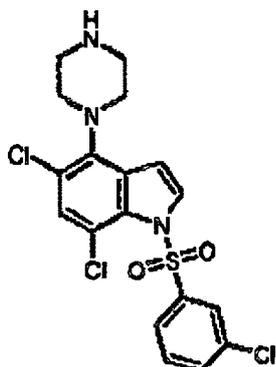
Beispiel 158

1-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-3,5-dichlor-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E158)

[0102] Zu einer gerührten Lösung von 4-(1H-Indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (zur Synthese siehe: WO 99/67237 (1999)) (0,50 g, 1,7 mmol) in trockenem 1,4-Dioxan (10 ml) und Wasser (0,003 ml) bei 10 °C wurde N-Chlorsuccinimid (0,49 g) zugegeben. Man ließ das Gemisch auf 25 °C unter Rühren über 4 h aufwärmen. Gesättigtes wässriges Natriumthiosulfat (5 ml) und gesättigtes wässriges Natriumbicarbonat (5 ml) wurden zugegeben. Das so erhaltene Gemisch wurde kräftig 5 min gerührt und dann mit tert-Butylmethylether und Wasser extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, unter Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei mit einem Gemisch aus Dichlormethan und tert-Butylmethylether eluiert wurde, um ein Verbindungsgemisch (0,47 g), wie durch Protonen-NMR-Spektroskopie beurteilt wurde, bereitzustellen. Dieses wurde in trockenem THF (10 ml) gelöst und Kalium-tert-butoxid (1 M Lösung in THF, 1,5 ml) und 3-Chlorbenzolsulfonylchlorid (0,22 ml) wurden unter Rühren zugegeben. Nach 2 h wurde die so erhaltene Lösung mit tert-Butylmethylether und Wasser, das Salzlösung und Natriumbicarbonat enthielt, extrahiert. Die organische Schicht wurde unter Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei mit einem Gemisch aus Petroether (40 – 60), Dichlormethan und tert-Butylmethylether eluiert wurde, um ein Verbindungsgemisch (0,28 g) als ein braunes Öl, das etwas Feststoff enthielt, bereitzustellen. Dieses wurde mit Trifluoressigsäure 30 min behandelt, die flüchtigen Stoffe wurden verdampft und der Rückstand wurde durch präparative HPLC (Details siehe E2 – E73) gereinigt, gefolgt von der Behandlung mit Chlorwasserstoff (1 M Lösung in Diethylether, 2 ml) und Verdampfen, um die Titelverbindung (E158) (0,080 g) als einen farblosen Feststoff zu ergeben. δH (CD_3OD)/ppm 3,19 – 3,28 (2H, m), 3,28 – 3,48 (4H, m), 3,80 – 3,90 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,52 – 7,62 (1H, m), 7,71 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,93 – 8,02 (3H, m), 8,05 (1H, s). MS: m/z (M+H)⁺ 444.

Beispiel 159

1-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-5,7-dichlor-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E159)



[0103] Zu einer gerührten Lösung von 4-[5-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D13) (0,63 g, 1,2 mmol) in trockenem 1,4-Dioxan (10 ml) und Wasser (0,004 ml) wurde N-Chlorsuccinimid (0,23 g) zugegeben. Das Gemisch wurde bei 25 °C 1h gerührt und bei 80 °C 15 h. Zusätzliches N-Chlorsuccinimid (0,17 g) wurde zugegeben und das Erhitzen wurde 8 h bei 90 °C fortgesetzt. Gesättigtes wässriges Natriumthiosulfat (15 ml), gesättigtes wässriges Natriumbicarbonat (15 ml) und tert-Butylmethylether wurden zugegeben. Nach dem Rühren dieses Gemischs für 15 h wurde die organische Schicht gesammelt, unter Vakuum eingeeengt und teilweise durch präparative HPLC (Details siehe E2 – E73) gereinigt. Man ließ das so erhaltene Material mit Di-tert-butylidicarbonat in Dioxan (0,5 M, 15 ml) und gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat (8 ml) 65 h reagieren. Das Gemisch wurde mit halbkonzentrierter Salzlösung und tert-Butylmethylether extrahiert. Die organische Schicht wurde unter Vakuum eingeeengt und einer Säulenchromatographie über Kieselgel unterzogen, wobei mit einem Gemisch aus Petrolether (40 – 60), Dichlormethan und tert-Butylmethylether eluiert wurde, um ein Gemisch bereitzustellen, das 30 min mit Trifluoressigsäure (1,5 ml) in DCM (4 ml) behandelt wurde. Die flüchtigen Stoffe wurden verdampft und der Rückstand wurde durch präparative HPLC (Details siehe E2 – E73) gereinigt, gefolgt von einer Behandlung mit Chlorwasserstoff (1 M Lösung in Diethylether, 1 ml) in Gegenwart von Methanol (2 ml) und Verdampfen, um die Titelverbindung (E159) (0,020 g) als einen farblosen Feststoff zu ergeben. δ H (DMSO- d_6)/ppm 3,26 (4H, br s), 3,42 (4H, br s), 7,15 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,45 (1H, s), 7,69 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,87 – 7,92 (2H, m), 8,02 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,12 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,90 (2H, br s). MS: m/z (M+H)⁺ 444.

Beispiel 160

5-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-[1,4]diazepan-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E160)

[0104] Palladiumacetat (30 mg, 0,13 mmol), (\pm)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (120 mg, 0,19 mmol) und Cäsiumcarbonat (590 mg, 1,8 mmol) in Dioxan (20 ml) wurden bei 35 °C 30 min mit Ultraschall behandelt. Die so erhaltene tiefrote Suspension wurde mit 1-tert-Butyloxycarbonyl-[1,4]-diazepan (360 mg, 1,8 mmol) und Nonafluorbutan-1-sulfonsäure-[5-chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]ester (D21) (700 mg, 1,1 mmol) in Dioxan (5 ml) gemischt und das Gemisch wurde auf 95 °C 8 Stunden erhitzt. Nach dem Kühlen wurde das Reaktionsgemisch eingeeengt und einer Säulenchromatographie unterzogen, um das N-tert-Butyloxycarbonyl-geschütztes Zwischenprodukt (180 mg) zu ergeben. Dieses Material wurde mit 20 % Trifluoressigsäure in DCM 30 min behandelt. Das Verdampfen unter Vakuum, die Reinigung durch präparative HPLC (Details siehe E2 – E73), die Behandlung mit 1 M HCl in Diethylether und das Verdampfen unter Vakuum ergab die Titelverbindung (E160) als einen farblosen Feststoff (8 mg); MS: m/z (M+H)⁺ 424.

Beispiel 161

5-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-((R)-3-methylpiperazin-1-yl)-1H-indol (E161)

[0105] Palladiumacetat (30 mg, 0,13 mmol), (\pm)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (120 mg, 0,19 mmol) und Cäsiumcarbonat (590 mg, 1,8 mmol) in Dioxan (20 ml) wurden mit Ultraschall bei 35 °C 30 Minuten behandelt. Die so erhaltene tiefrote Suspension wurde mit (R)-2-Methylpiperazin (185 mg, 1,8 mmol) und Nonafluorbutan-1-sulfonsäure-[5-chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]ester (D21) (700 mg, 1,1 mmol) in Dioxan (5 ml) gemischt und das Gemisch wurde 8 h unter Argon auf 95 °C erhitzt. Nach dem Kühlen wurde das Reaktionsgemisch eingeeengt und unter Verwendung von Säulenchromatographie gereinigt, um die Titel-

verbindung (E161) als einen braunen Feststoff (27 mg) zu ergeben. δ H (CDCl₃)/ppm 1,17 (3H, m), 3,05 – 3,39 (7H, m), 6,87 (1H, br s), 7,30 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,40 (1H, m), 7,51 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,74 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,84 (1H, m); NH nicht sichtbar.

Beispiel 162

5-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-((S)-3-methylpiperazin-1-yl)-1H-indol (E162)

[0106] Die Titelverbindung wurde auf die gleiche Weise wie für E161 erhalten unter Verwendung von (S)-2-Methylpiperazin anstelle des (R)-Isomers, um die Titelverbindung (E162) (69 mg) als einen braunen Feststoff zu ergeben; δ H (CDCl₃)/ppm 1,12 (3H, m), 2,98 – 3,32 (7H, m), 6,86 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,30 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,50 (2H, m), 7,64 (1H, m), 7,71 – 7,76 (1H, m), 7,84 (1H, m); NH nicht sichtbar.

Beispiel 164

1-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-5-cyano-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E164)

[0107] Die Titelverbindung (E164) wurde als ein farbloser Feststoff (60 mg) nach der Entschützung von 4-[1-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-5-cyano-1H-indol-4-yl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D22) und der Hydrochlorid-Salzbildung wie für E135 – E150 beschrieben erhalten. δ H (CD₃OD)/ppm 3,42 (4H, t, J = 5,1 Hz), 3,69 (4H, t, J = 5,0 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 3,9, 0,8 Hz), 7,50 – 7,60 (2H, m), 7,69 (1H, ddd, J = 8,1, 2,0, 1,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,95 – 8,00 (2H, m), 8,01 (1H, t, J = 2,0 Hz); MS: m/z (M+H⁺) 401.

Beispiel 166

6-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E166)

[0108] Die Titelverbindung (E166) wurde als ein weißes Pulver (0,18 g) nach der Entschützung von 4-[6-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D26) (0,32 g) und der Hydrochlorid-Salzbildung wie für E135 – E150 beschrieben erhalten. δ H (CD₃OD)/ppm 3,35 – 3,38 (4H, m), 3,42 – 3,46 (4H, m), 6,88 (2H, s), 7,56 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,67 – 7,74 (3H, m), 7,90 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,96 (1H, s); MS: m/z (M+H⁺) 410.

Beispiel 169

5-Chlor-1-(4-chlor-2-trifluormethoxybenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E169)

[0109] Die Titelverbindung (E169) wurde aus 4-Chlor-2-trifluormethoxybenzolsulfonylchlorid (D27) und 4-(5-Chlor-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D14) erhalten, gefolgt von der Entschützung und der Hydrochlorid-Salzbildung wie für E135 – E150 beschrieben. MS: m/z (M+H⁺) 496.

Beispiel 170

1-(4-Brom-2-cyanobenzolsulfonyl)-5-chlor-4-piperazin-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E170)

[0110] Die Titelverbindung (E170) wurde als ein weißer Feststoff aus 4-Brom-2-cyanobenzolsulfonylchlorid (D28) und 4-(5-Chlor-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (D14) erhalten, gefolgt von der Entschützung und der Hydrochlorid-Salzbildung, wie für E135 – E150 beschrieben. MS: m/z (M+H⁺) 479.

Beispiel 175

7-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-[1,4]-diazepan-1-yl-1H-indol Hydrochlorid (E175)

[0111] Zu einer gerührten Lösung von 4-[1-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]-[1,4]diazepan-1-carbonsäure-tert-butylester (D35) (0,29 g) in trockenem 1,4-Dioxan (20 ml) und Wasser (2 μ l) wurde N-Chlorsuccinimid (0,087 g) zugegeben. Das Gemisch wurde bei 60 °C 16 h gerührt. Zusätzliches N-Chlorsuccinimid (0,045 g) wurde zugegeben und das Erhitzen wurde 5 h fortgesetzt. Gesättigtes wässriges Natriumthiosulfat (5 ml) und gesättigtes wässriges Natriumbicarbonat (5 ml) wurden zugegeben. Das so erhaltene Gemisch wurde kräftig 10 min gerührt und dann mit tert-Butylmethylether extrahiert. Die organische Schicht wurde gesammelt, unter Vakuum eingengt und durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei mit einem Ethyla-

cetat/Petrolether-(40 – 60) Gradienten eluiert wurde, um, wobei nach 4-[5-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]-[1,4]diazepan-1-carbonsäure-tert-butylester eluiert wurde, ein Verbindungsgemisch zu ergeben, das 4-[7-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-1H-indol-4-yl]-[1,4]diazepan-1-carbonsäure-tert-butylester enthielt. Dieses Gemisch wurde mit TFA (2 ml) in DCM (2 ml) 30 min behandelt, gefolgt von der Entfernung der flüchtigen Bestandteile unter Vakuum. Die Reinigung durch präparative HPLC (Details siehe E2 – E73), gefolgt von der Behandlung mit überschüssiger HCl in Diethylether (1M) in Gegenwart von Methanol und Eindampfen unter Vakuum ergab die Titelverbindung (E175) als einen schmutzigweißen Feststoff (36 mg); δ H (CD₃OD)/ppm 2,00 – 2,06 (2H, m), 3,21 – 3,30 (6H, m), 3,41 – 3,44 (2H, m), 6,63 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,71 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,34 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,59 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 3,9 Hz); MS: m/z (M+H)⁺ 424.

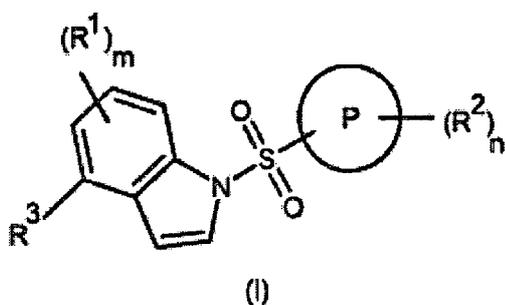
Pharmakologische Daten

[0112] Die Verbindungen können nach den in WO 98/27081 umrissenen Verfahren getestet werden. Es wurde festgestellt, dass alle Beispiele pKi-Werte im Bereich von 7,0 – 9,7 an humanen, klonierten 5-HT₆-Rezeptoren aufwiesen.

[0113] Darüberhinaus wurde festgestellt, dass die Beispiele E76 – 78, E132, E135, E137, E139 – 140, E149, E151 – 154, E156 – 159, E166, E170 und E175 pKi-Werte im Bereich von 8,8 – 9,7 aufwiesen.

Patentansprüche

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



wobei:

P Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl ist;

R¹ Chlor, Brom oder Cyano ist;

R² Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkanoyl, CN, CF₃, OCH₂CF₃, OCF₃, Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, Nitro, Amino, N(C₁₋₆-Alyl)₂, NHC₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylamino oder Di-C₁₋₆-Alkylamino ist; oder

R² ein Rest C(O)OR⁴, CONR⁵R⁶ oder NR⁵COR⁶ ist, wobei R⁴ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ist und R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl sind oder R⁵ und R⁶ miteinander verbunden sind, um einen 5- bis 7-gliedrigen azacyclischen Ring zu bilden, welcher gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, enthält; oder

R² Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl ist, gegebenenfalls substituiert mit Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkanoyl, CN, CF₃, OCF₃, Phenyloxy, Benzyloxy oder C₃₋₆-Cycloalkoxy;

R³ ein 5- bis 7-gliedriger heterocyclischer Ring oder ein bicyclischer heterocyclischer Ring ist, welcher 1 bis 3 Heteroatome enthält, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, wobei die Ringe gegebenenfalls mit einem oder mehreren C₁₋₆-Alkylresten substituiert sind;

m gleich 1 oder 2 ist; oder

n gleich 0 bis 5 ist.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R³ ein unsubstituierter Piperazinring ist.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei m gleich 1 ist und R¹ Chlor an der Position 5 des Indolrings ist.

4. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei m gleich 2 ist und R¹ 5,7-Dichlor ist.

5. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei P Phenyl ist.

6. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei n gleich 1 ist und R² Chlor ist.

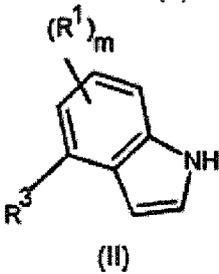
7. Verbindung gemäß Anspruch 1, nämlich:

5-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 5-Chlor-1-(3,5-dichlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 5-Chlor-1-(2,6-dichlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 5-Chlor-1-(naphthalin-2-sulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 5-Chlor-1-(3,5-dichlor-2-methoxybenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 5-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 1-(Benzolsulfonyl)-5-chlor-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 5-Chlor-1-(2,6-difluorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 1-(2-Brombenzolsulfonyl)-5-chlor-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 5-Chlor-1-(2-chlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 5-Chlor-1-(3-trifluormethylbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 5-Chlor-1-(3-methylbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 1-(3-Brombenzolsulfonyl)-5-chlor-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 1-(4-Brom-2-trifluormethoxybenzolsulfonyl)-5-chlor-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 5-Chlor-1-(3-cyanobenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 5-Chlor-1-(1-naphthalinsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 5-Chlor-1-(2,5-difluorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 5-Chlor-1-(4-fluorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 5-Chlor-1-(4-chlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 5-Chlor-1-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-sulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 5-Chlor-1-(pyridin-2-sulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 5-Chlor-1-(2,5-dimethylbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 3-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 7-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 7-Chlor-1-(3,5-dichlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 1-Benzolsulfonyl-7-chlor-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 1-(4-Brom-2-trifluormethoxybenzolsulfonyl)-7-chlor-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 7-Brom-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 7-Cyano-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 1-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-3,5-dichlor-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 1-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-5,7-dichlor-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 5-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-[1,4]diazepan-1-yl-1H-indol;
 5-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-((R)-3-methylpiperazin-1-yl)-1H-indol;
 5-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-((S)-3-methylpiperazin-1-yl)-1H-indol;
 1-(3-Chlorbenzolsulfonyl)-5-cyano-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 6-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 5-Chlor-1-(4-chlor-2-trifluormethoxybenzolsulfonyl)-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 1-(4-Brom-2-cyanobenzolsulfonyl)-5-chlor-4-piperazin-1-yl-1H-indol;
 7-Chlor-1-(3-chlorbenzolsulfonyl)-4-[1,4]diazepan-1-yl-1H-indol;
 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

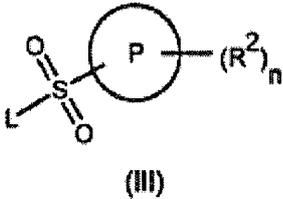
8. Arzneimittel, umfassend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder Exzipienten.

9. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Depression, Angst, kognitiven Gedächtnisstörungen, Alzheimer Krankheit, mit dem Alter verbundenem kognitiven Verfall, schwacher kognitiver Verschlechterung, ADHD und/oder Schizophrenie.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, wobei das Verfahren umfasst
 (a) das Kuppeln einer Verbindung der Formel (II):

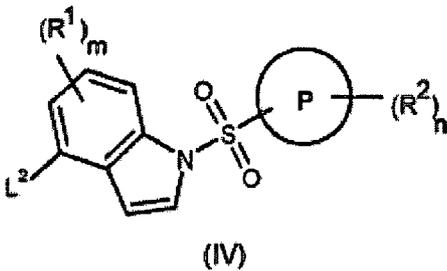


wobei R^1 , R^3 und m wie in Formel (I) definiert oder geschützte Derivate davon sind, mit einer Verbindung der Formel (III):



wobei P , R^2 und n wie in Formel (I) definiert oder ein geschütztes Derivat davon sind und L eine Abgangsgruppe ist, und gegebenenfalls anschließend:

- Entfernen jeglicher Schutzgruppen,
 - Bilden eines pharmazeutisch verträglichen Salzes;
- (b) Herstellen einer Verbindung der Formel (I), wobei R^3 einen gegebenenfalls substituierten Piperazinyl- oder 1,4-Diazepanylrest darstellt, gebunden an die Indoleinheit über ein Stickstoffatom, welches das Umsetzen einer Verbindung der Formel (IV)



wobei R^1 , R^2 , P , m und n wie in Formel (I) definiert oder ein geschütztes Derivat davon sind und L^2 eine geeignete Abgangsgruppe (z.B. ein Halogenatom, wie Brom, oder einen Trifluormethylsulfonyloxy- oder Nonafluorbutylsulfonyloxyrest) darstellt, mit einer Verbindung R^3 -H umfasst, wobei R^3 einen gegebenenfalls geschützten und/oder substituierten Piperazinyl- oder 1,4-Diazepanylrest darstellt, und gegebenenfalls anschließend:

- Entfernen jeglicher Schutzgruppen,
 - Bilden eines pharmazeutisch verträglichen Salzes; oder
- (c) Entschützen einer Verbindung der Formel (I), welche geschützt ist; oder
 (d) Umwandlung einer Verbindung der Formel (I) in andere Verbindungen der Formel (I).

Es folgt kein Blatt Zeichnungen